



AU9721693

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 493/04, C07C 47/21, C07D 319/06,  
 27/24, C07C 59/01

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsmummer: WO 98/08849

(43) Internationales  
 Veröffentlichungsdatum:

5. März 1998 (05.03.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE97/00111

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. Januar 1997 (15.01.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 36 343.8	30. August 1996 (30.08.96)	DE
196 45 361.5	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE
196 45 362.3	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH), Schweizerisches Patentamt, 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Erfinder, und

(75) Erfinder/Amelder (nur für US): SCHINZER, Dieter (DE/DE); Neubühlstrasse 33, D-38108 Braunschweig (DE); LIMBERG, Anja (DE/DE); Autorenstrasse 1a, D-38102 Braunschweig (DE); BÖHM, Oliver, M. (DE/DE); Kreuzstrasse 109, D-38118 Braunschweig (DE); BAUER, Armin (DE/DE); Spielmannstrasse 16, D-38106 Braunschweig (DE); CORDES, Martin (DE/DE); Ahn-Wiegk-Ring 12, D-38106 Braunschweig (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Titel: METHOD FOR PRODUCING EPOTHILONES, AND INTERMEDIATE PRODUCTS OBTAINED DURING THE PRODUCTION PROCESS

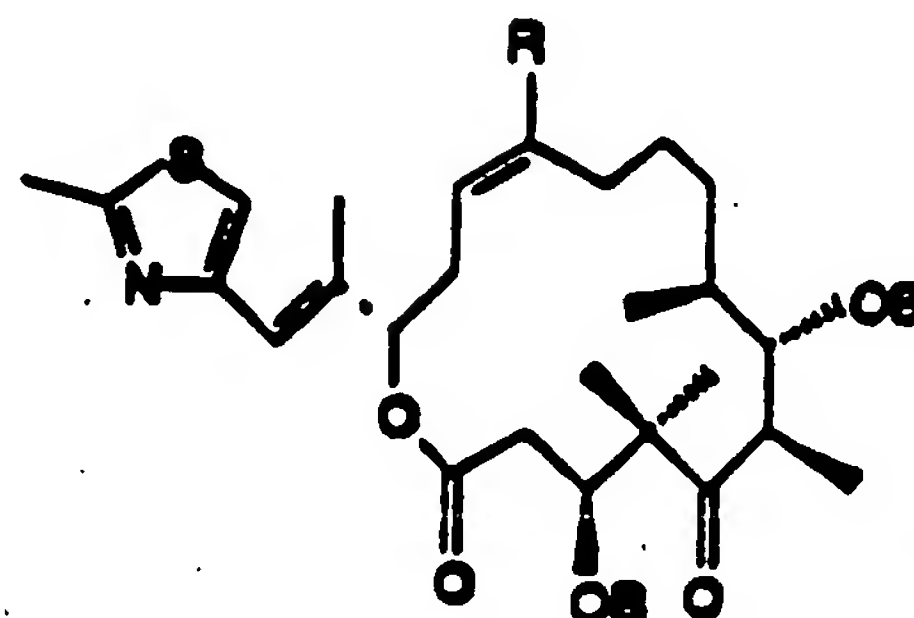
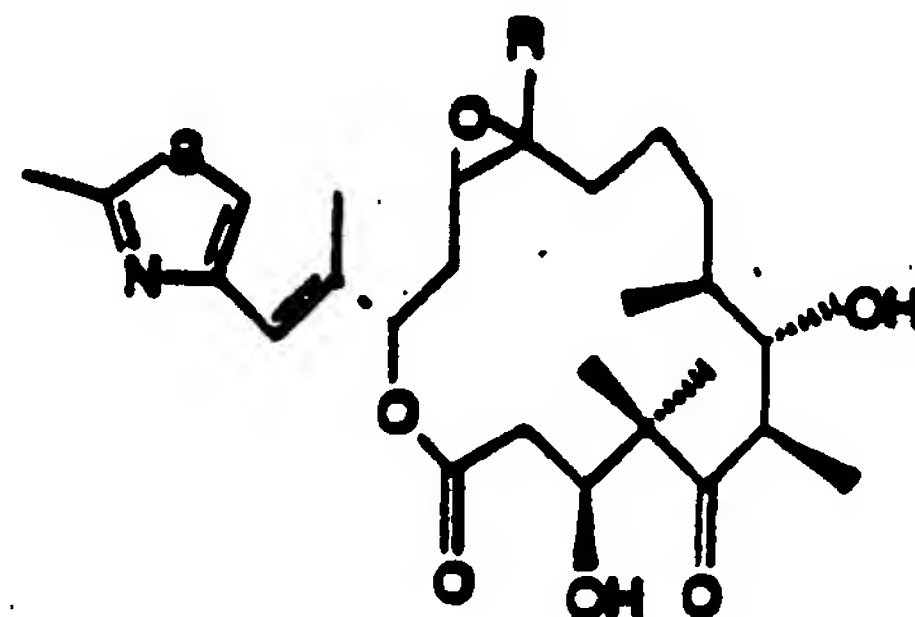
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON EPOTHILONEN UND ZWISCHENPRODUKTE INNERHALB DES VERFAHRENS

(57) Abstract

The invention pertains to a method for producing epothilones and also relates to intermediate products obtained during the production process. Epothilones A and B are natural substances which can be produced by microorganisms and have similar properties to those of taxol and, therefore, are of interest to the pharmaceutical chemistry.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb des Verfahrens. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol-ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelforschung besitzen.

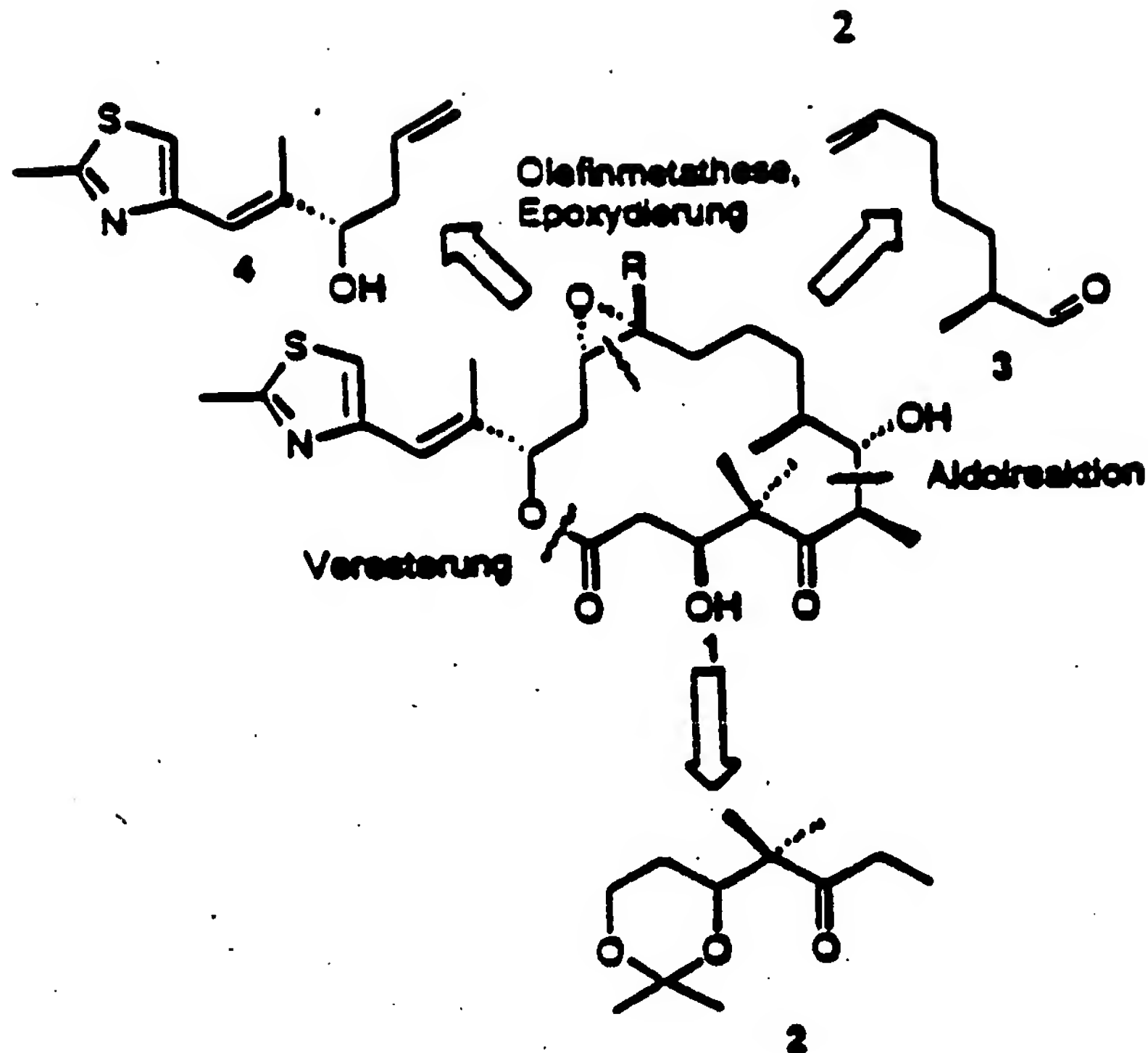


## **Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb des Verfahrens**

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb des Verfahrens.

Epothilone 1 (DE 41 38 042 C2) stellen eine neue Klasse Tubulin-stabilisierender Naturstoffe mit Taxol-artiger Wirkung dar. Besonders ihre cytotoxische Wirkung gegenüber Arzneimittel-resistenten Tumorzelllinien ist von enormer Bedeutung für eine potentielle Anwendung in der Krebstherapie [ G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1567; D. Schinzer "Epothilones - New Promising Microtubule-stabilizing Natural Products with Taxol-like Biological Activity", *Eur. Chem. Chron.* 1996, 1, 7; D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods. *Cancer Res.* 1995, 55, 2325].

Epothilone 1 (A: R = H, B: R = Me) wurden kürzlich aus Myxobakterien isoliert und sind über Fermentation zugänglich. Bedingt durch die sehr interessanten biologischen Eigenschaften ist die Synthese der Epothilone von größter Bedeutung. Gegenstand der Erfindung ist die Totalsynthese von Epothilon A und B 1.

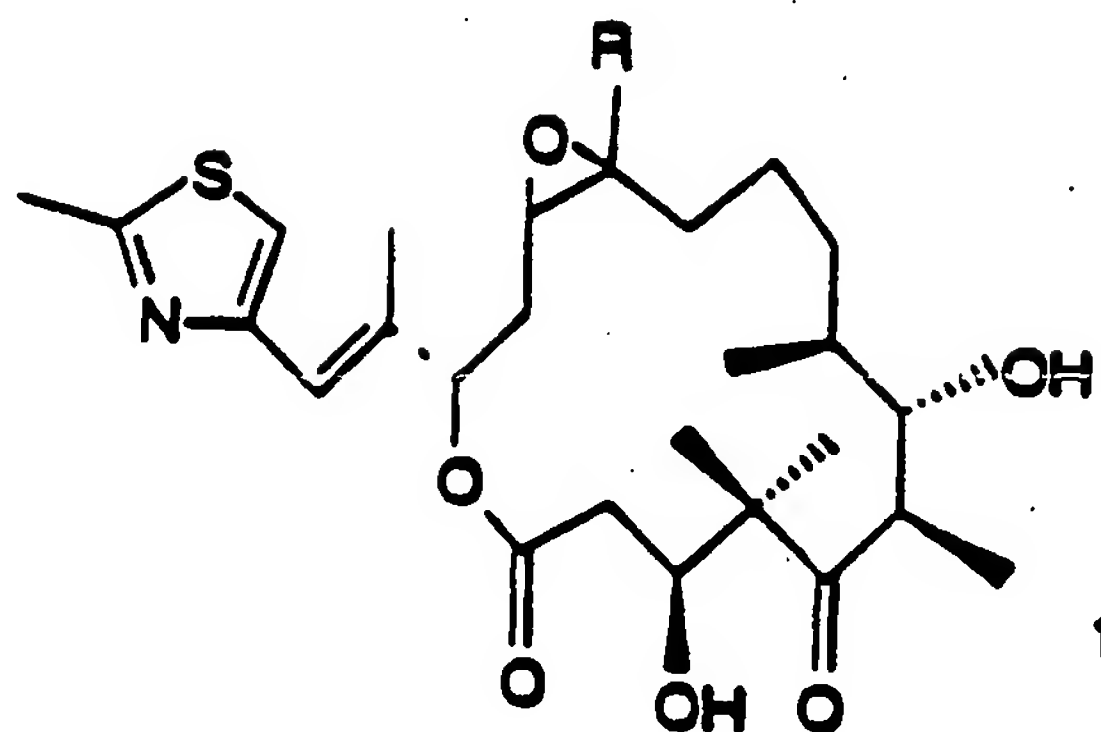


Schema 1. Retrosynthetische Analyse,

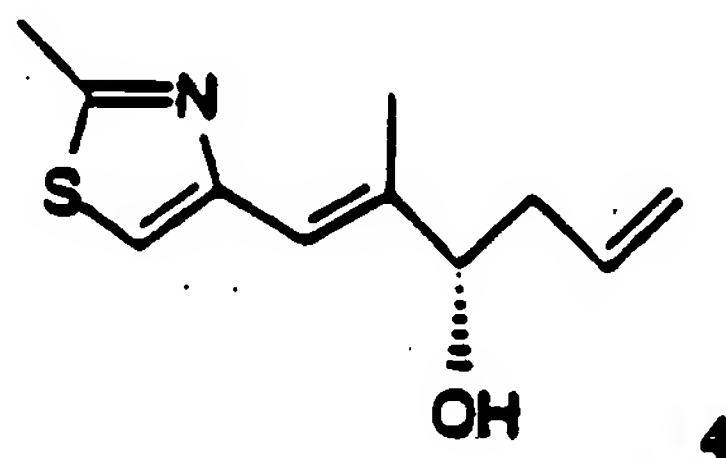
[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477].

Epothilone 1 sind in konvergenter Reaktionsführung aus den drei Bausteinen 2, 3 und 4 zugänglich. Wie die Retrosynthese in Schema 1 zeigt, werden die Bausteine 2 und 3 in einer stereoselektiven Aldolreaktion verknüpft. Eine Veresterung mit Fragment 4 liefert das fast vollständig funktionalisierte Fragment 17, welches in einer Ringschlußmetathese zu Deoxy-epothilon A 19 cyclisiert wird. Eine abschließende Epoxidierung liefert schließlich 1. Der Schlüsselschritt in der Synthese ist die stereoselektive Aldolreaktion der Fragmente 2 und 3 (zugänglich aus der kommerziell erhältlichen Heptensäure). Unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen in Gegenwart von LDA erhält man in 70% Ausbeute ausschließlich die gewünschte Verbindung 5 mit den vier korrekt platzierten Asymmetriezentren. Es kommt hier offensichtlich durch eine doppelte Stereodifferenzierung zu einer chiralen Übersteuerung der bevorzugten Cram-Selektivität des Aldehyds 3, da beide Reaktionspartner in optisch aktiver Form eingesetzt werden.

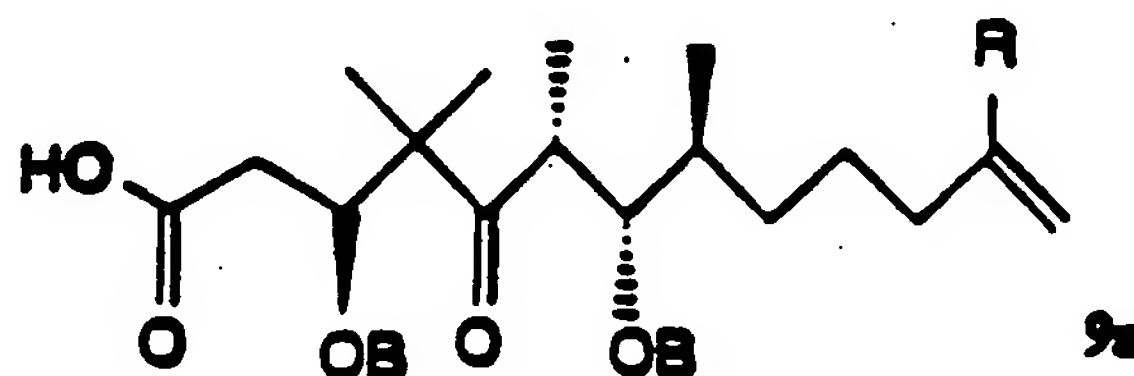
Die Erfindung betrifft also ein Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,  
wobei ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und  
R=Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen

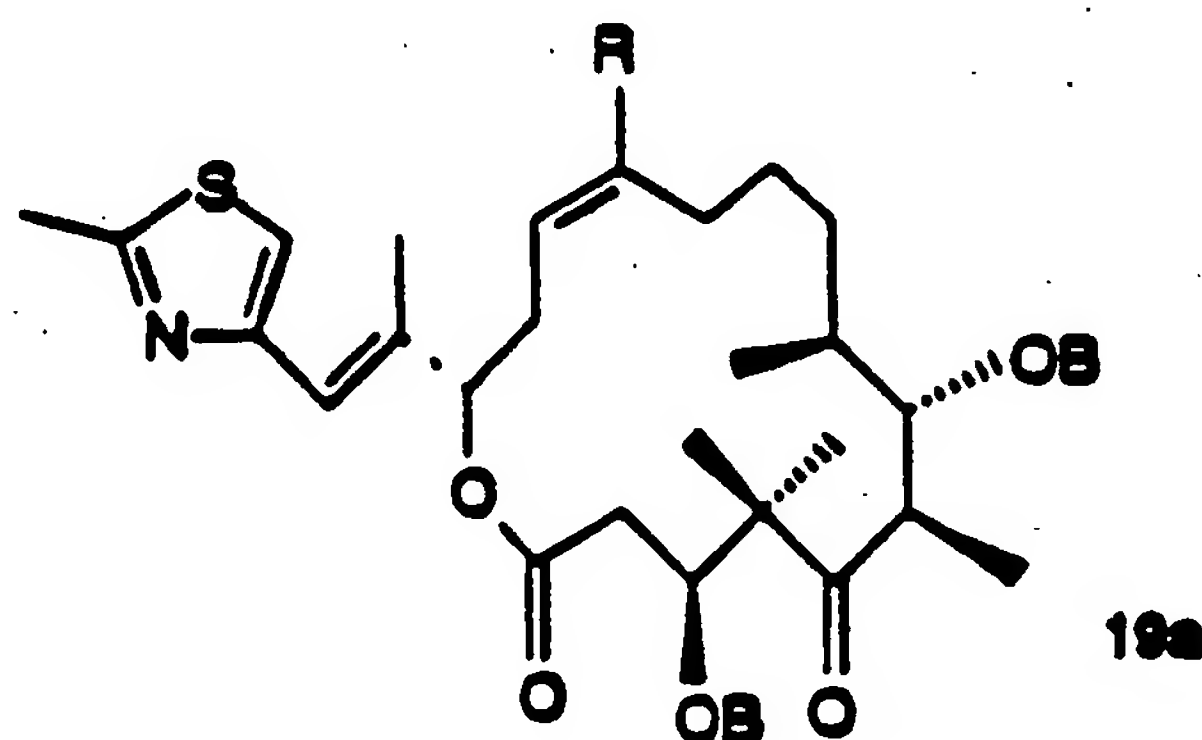
gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

Als Silylschutzgruppen B eignen sich in der Regel alle unterschiedlichen Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere die tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen.

Die Derivate 4a und 9a werden verestert, vorzugsweise durch Anwendung von DCCl/DMAP und der so erhaltene Ester mit den zwei endständigen Alkengruppen wird durch Olefinmetathese, vorzugsweise durch Anwendung von  $\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2$  (Grubbs-Katalysator) ringgeschlossen (J. Org. Chem. 1996, 61, 3942 - 3943; Tetrahedron 1996, 52, 7251 - 7264; J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 12364 - 12365; J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 2943 - 2944 und Tetrahedron Lett.; 1994, 35, 3191 - 3194, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 6634 - 6640 und J. Am. Chem. Soc., 1995, 118, 100 - 110.

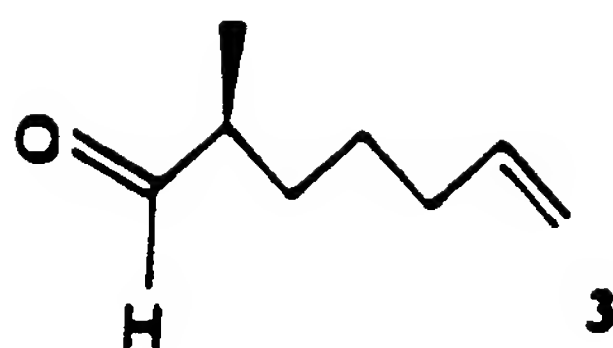
Die Epoxidierung der neu entstandenen Doppelbindung erfolgt vorzugsweise mittels Persäure, z. B. Perchlorsäuresäure, oder Peroxid, z. B. Cumolhydroperoxid oder Dimethyldioxiran.

Weiter beinhaltet die Erfindung Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel 19a

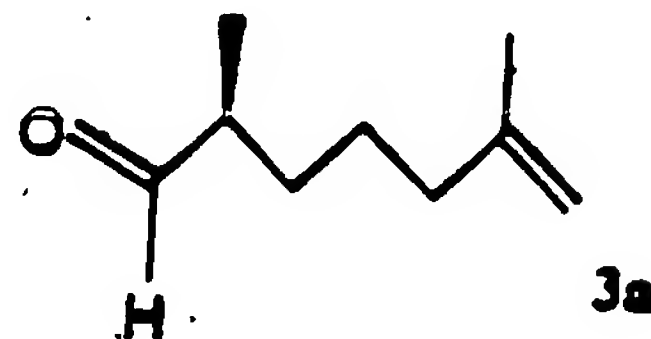


worin B = Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und R = Wasserstoff oder Methyl bedeuten,  
 (2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on) 2,  
 2-Methyl-6-heptenal 3

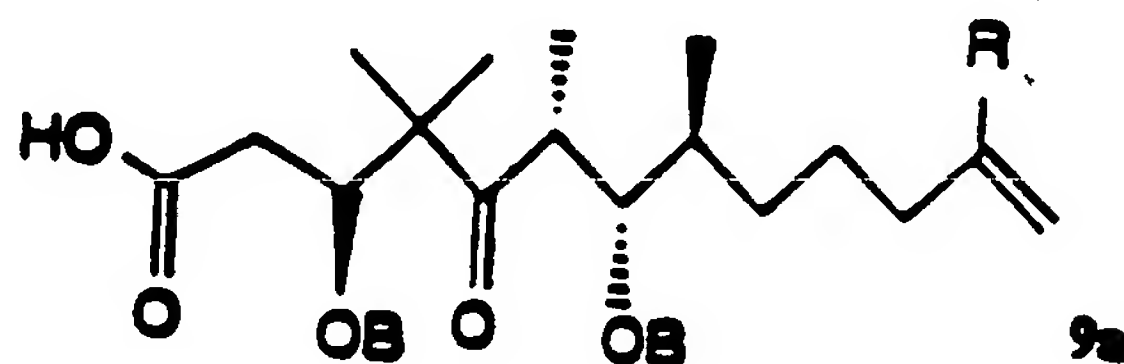
5



und 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a,

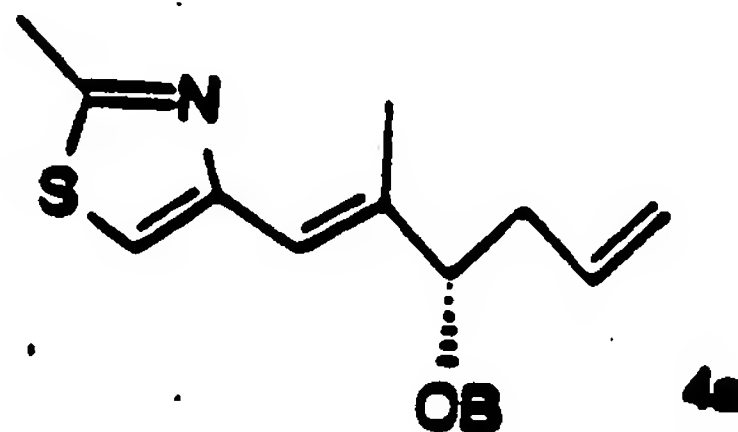


und Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und  
R=Wasserstoff oder Methyl,  
bedeuten,

und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann,  
und Verbindungen der allgemeinen Formel 4a

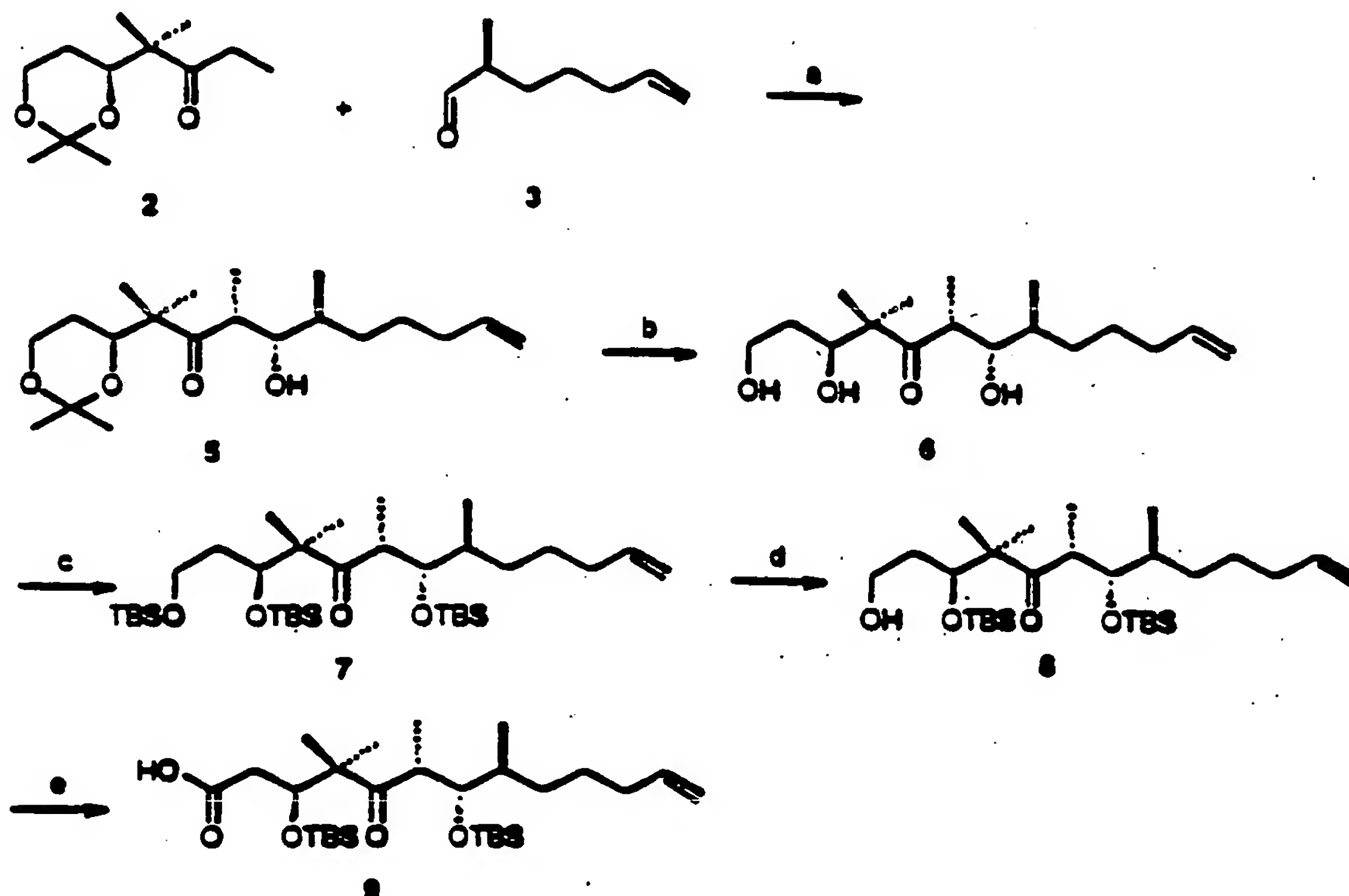


worin

B=Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine  
Silylschutzgruppe bedeutet und  
(4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3] dioxan-4-yl)-5-hydroxy-

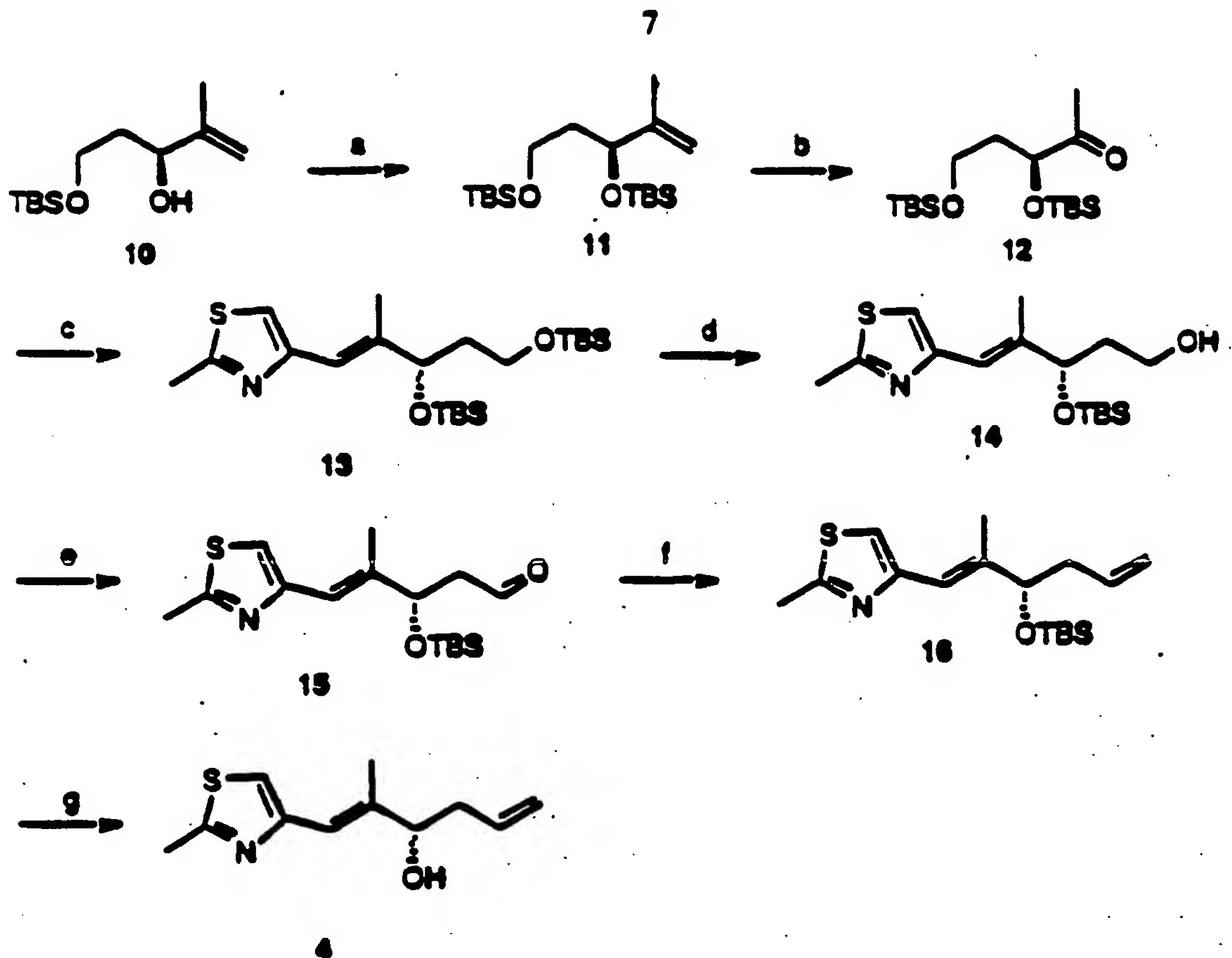


sowie Stereoisomere der beanspruchten Verbindungen.



Schema 2. a) LDA, THF, - 78 °C, 70%; b) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 Äq.  $\text{BuMe}_2\text{SiOTf}$  (Tf = Trifluormethansulfonat), 6 Äq. 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , - 78 °C, 96%; d) 0.2 Äq. CSA (Camphersulfonsäure), MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 5 h, 82%; e) 11 Äq. Pyridiniumdichromat (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

Die Spaltung des Acetonids 5 zum Triol 6 gelingt glatt in Gegenwart von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS). Eine sich anschließende Trisilylierung mit TBSOTf und Lutidin als Hilfsbase liefert die gewünschte Verbindung 7. Um die Oxidation zur Säure 9 zu ermöglichen, muß selektiv die primäre Silylgruppe abgespalten werden. Dies gelingt glatt in Gegenwart von Camphersulfonsäure (CSA) und generiert Verbindung 8. Eine abschließende Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) produziert Fragment 9, welches die C1-C12-Untereinheit von 1 darstellt.



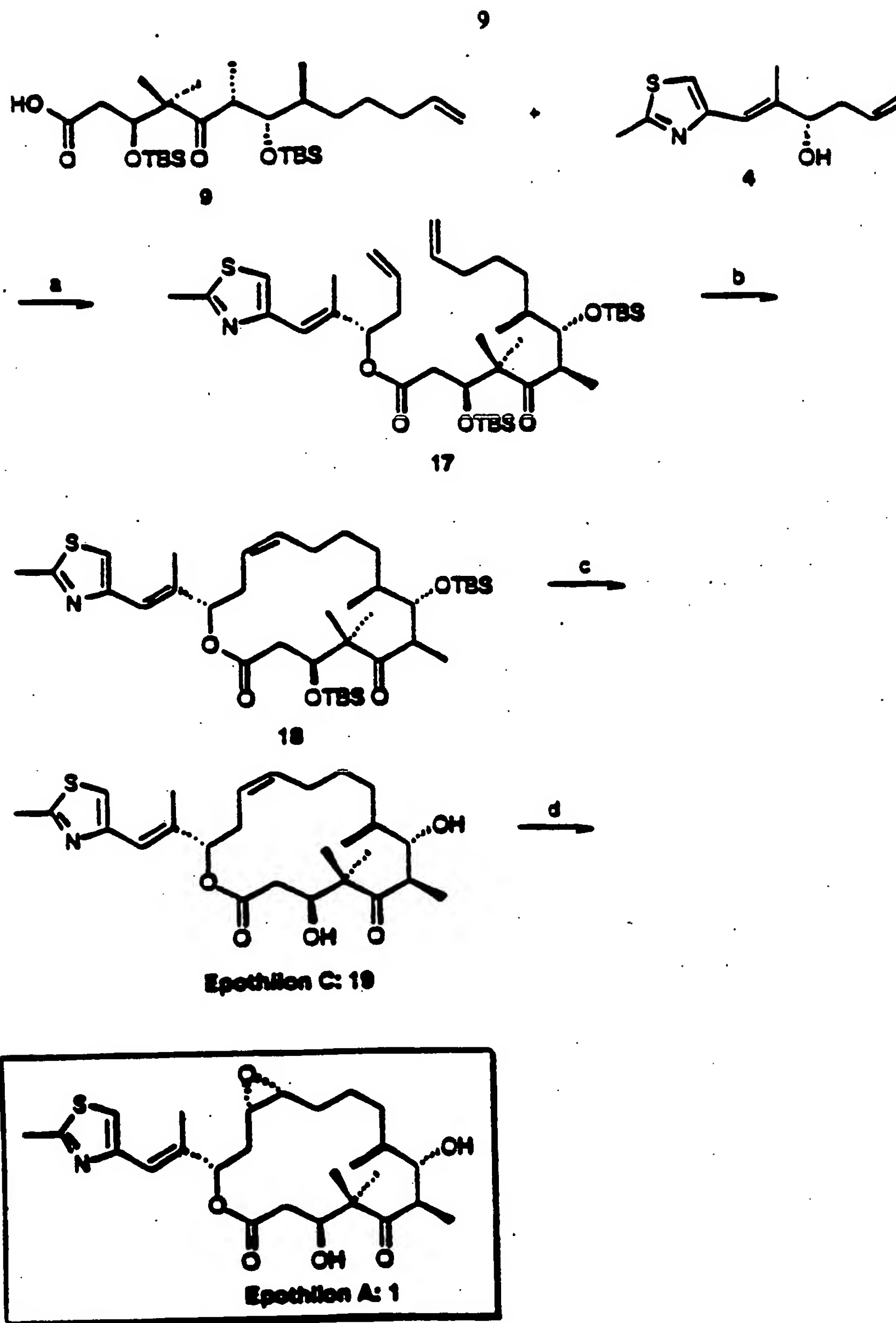
Scheme 3. a) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 10 h, 98%; b) O<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, - 78 °C, 70%; c) 1.5 Äq. Diethyl (2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat, *n*BuLi, THF, - 78 °C -> RT, 75%; d) HF, MeCN, einige Glassplitter, 0 °C, 87%; e) Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 78%; f) 1.85 Äq. PPh<sub>3</sub>MeBr/NaNH<sub>2</sub>, THF, RT, 20 min., 83%; g) 2.5 Äq. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), Molsieb 4 Å, THF, - 78 °C -> RT, 99%.

Der über eine Sharpless Resolution zugängliche (S)-Alkohol 10 [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1998, 2, 1477] wurde zunächst mit TBSCl silyliert, anschließend zum Methylketon 12 ozonisiert und in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zum tricyclischen Olefin 13 umgesetzt. Eine selektive Desilylierung mit HF in Acetonitril liefert Verbindung 14. Die Desilylierung zu 14 funktioniert nur in Gegenwart einiger Glassplitter, offensichtlich wird die Reaktion durch H<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub> katalysiert. Dess-Martin Oxidation, gefolgt von einer Wittig-



Olefinierung generiert Verbindung 16, die in einer abschließenden Desilylierung mit TBAF in THF Segment 4 liefert.

Die Veresterung der Bausteine 9 und 4 in Gegenwart von DCC und 4-DMAP erzeugt Verbindung 17, welche in stereochemisch homogener Form isoliert wird.



Schema 4. a) 1.3 eq. Dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 0.2 eq. 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 12 h, 80%; b)  $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 12 h, 94% (Z: E = 1 : 1); c) HF, MeCN,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT, 12 h, 65%, d) Dimethyldioxiran,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -35 °C, 2 h, 48%.

Ringschlußmetathese mit  $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  liefert 18 als Diastereomerengemisch ( $Z:E = 1:1$ ) in 94% Ausbeute. Den Abschluß der Totalsynthese bilden die Desilylierung mit HF in Acetonitril/Ether zu 19 und eine regio- und stereoselektive Epoxydierung mit Dimethyldioxiran zu 1. Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist (-)-Epothilon A, das chromatographisch und spektroskopisch mit einer authentischen Probe identisch ist.

Insgesamt wurde eine streng konvergente Synthese beschrieben, welche viele Optionen zu Analoga offenhält, was im Hinblick auf die biologische Aktivität bedeutsam ist. Die gesamte Synthese kommt mit einem Schutzgruppentyp aus (TBS), welche in selektiven Reaktionen geknüpft oder abgespalten werden. Die stereoselektive Aldolreaktion ist hoch und stellt ein weiteres beeindruckendes Beispiel der chiralen Übersteuerung der Aldehydselektivität mit einem chiralen Enolat dar. Die Ringschlußmetathese zu 18 gelingt in 94% isolierter Ausbeute, liefert jedoch ein 1 : 1 Gemisch der *Z*- und *E*-Isomere. Das biologisch deutlich wirksamere Epothilon B 1 ( $R = \text{Me}$ ) ist über den gleichen Herstellungsweg zugänglich.



## Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 2

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on)

[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1998, 2, 1477].

Das 3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal 42 wird ausgehend von Propan-1,3-diol 40 hergestellt, indem zunächst nach einer Methode von P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* 1988, 51, 3388-3390, zum 3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-propanol 41 monosilyliert wird, das anschließend mit DMSO/ Oxalylchlorid zum Aldehyd 42 oxidiert wird (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csöregi, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1139-1148).

Darstellung von 1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol 43  
(H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat und P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 1988, 51, 432-439)

Zu einer auf -25°C gekühlten Suspension von  $\text{Ipc}_2\text{BH}$  (7.34 mmol, hergestellt aus (-)-Pinen [99 %, 97 % ee] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5065-5089; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 945-947) in 2.6 ml THF wird 500 mg (7.34 mmol, 1 equiv) 3-Methyl-1,2-butadien langsam zutropft und die Reaktionsmischung 6 h bei -25°C gerührt. Das THF wird anschließend abgepumpt bei RT (14 mm Hg/1 h), (0.5 mm/2h) und der Rückstand in 10.5 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.382 g (7.34 mmol, 1 equiv) Aldehyd 42 zutropft. Man löst 12 h bei -78°C rühren und läßt dann auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10.7 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt, danach mit 4.4 ml 30 %iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt und man erhält 800 mg (3.098 mmol) des Alkohol 43, entsprechend einer Ausbeute von 42 %.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch GC-analytische Untersuchung der diastereomeren Verbindungen, die bei der Veresterung des Alkohols mit (1R)-(-)-Camphorsäurechlorid erhalten werden und ergab einen ee-Wert von 92 %.

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ , FG = 258.47 g/mol

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q)

**Darstellung von 4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 44**

Es werden 278 mg (1.078 mmol) des Alkohols 43 in 13 ml Aceton gelöst und 200 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv) wasserfreies  $\text{CuSO}_4$  zugegeben. Dann werden 40 Tropfen einer Lösung von 0.1 ml Eisessig in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft und 12 h bei RT gerührt. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere Säurelösung zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen und die wässrige Phase mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt. Man erhält 161 mg (0.87 mmol) des Acetonids 44 entsprechend einer Ausbeute von 81 %.

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ , FG = 184.28 g/mol

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.88 (q), 22.45 (q), 19.11 (q)

**Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd 45**

Es werden 286 mg (1.55 mmol) des Acetonids 44 in 18 ml THF gelöst und 14 ml wässriger Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Zu der kräftig gerührten Reaktionsmischung wird 400  $\mu\text{l}$  (0.031 mmol, 0.02 equiv)  $\text{OsO}_4$ -Lösung (2.5 %lg in tert-Butanol) zugetropft. Nach 10 Minuten werden 998 mg (4.658 mmol, 3 equiv)  $\text{NaIO}_4$  portionsweise über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben. Die Mischung wird kräftig bei RT gerührt und nach 24 und 48 h jeweils weitere 332 mg (je 1.55 mmol, 2x1.0 equiv)  $\text{NaIO}_4$  addiert. Nach 55 h werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 221 mg (1.19 mmol) des Aldehyds 45 entsprechend einer Ausbeute von 76 %.



Allgemeine Daten:  $C_{10}H_{18}O_3$ , FG = 188.25 g/mol.  
 $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s),  
29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q)

**Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 46**  
Eine Lösung von 263 mg (1.44 mmol) des Aldehyds 45 in 4 ml Diethylether wird bei 0 °C mit 523  $\mu$ l (1.58 mmol, 1.1 equiv) einer 3 M Lösung von EtMgBr in Ether versetzt. Man läßt 2 h bei 0 °C rühren, erwärmt auf RT und läßt eine weitere Stunde rühren. Zur Aufarbeitung wird mit ges. wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung versetzt und dann soviel Wasser zugegeben bis der Niederschlag in Lösung geht. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 251 mg (1.16 mmol) des Alkohols 46, entsprechend einer Ausbeute von 80 %.

Allgemeine Daten:  $C_{12}H_{24}O_3$ , FG = 216.31 g/mol  
 $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s),  
Diastereomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q)  
 $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s),  
Diastereomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q)

**Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2:**  
W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, J. Chem. Soc.,

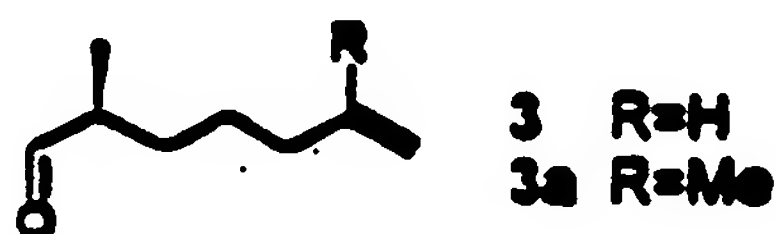
Chem. Commun. 1987, 1625-1627

Es werden 70 mg (0.32 mmol) des Alkohols 46 in 5 ml  $CH_2Cl_2$  gelöst und 6.4  $\mu$ l Molsiebperlen und 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv) 4-Methylmorpholin N-oxid (NMO) zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren werden 6 mg Tetrapropylammonium-permuthenoat(VII) (TPAP) (0.016 mmol, 0.05 equiv) addiert und 4 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt und direkt säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 60 mg (0.28 mmol) des Ethylketons 2, entsprechend einer Ausbeute von 86 %.

Allgemeine Daten:  $C_{12}H_{22}O_3$ , FG = 214.30 g/mol

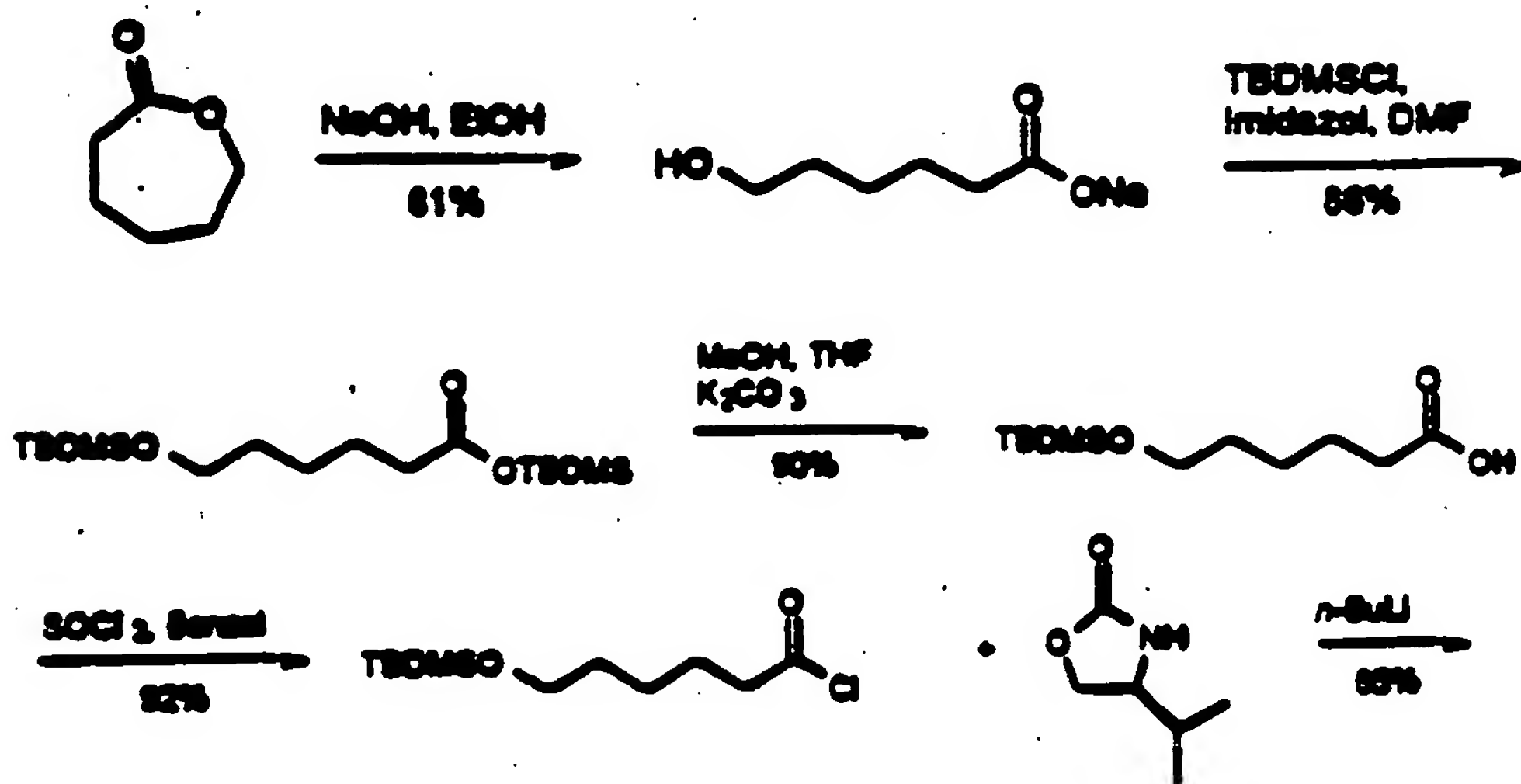
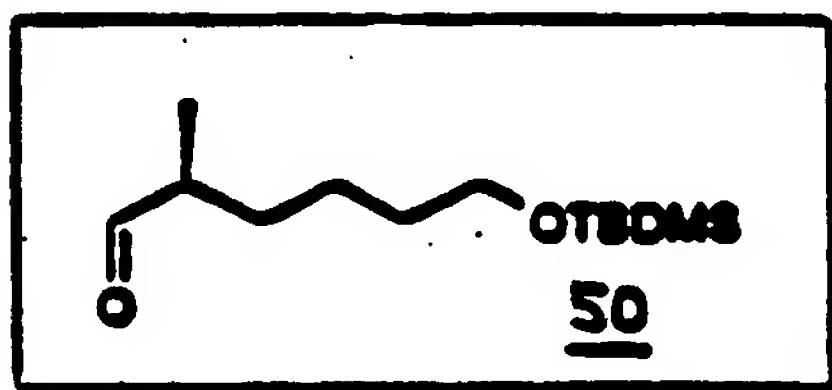
$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q)

Synthese von 2-Methyl-6-heptenal 3 und 3a

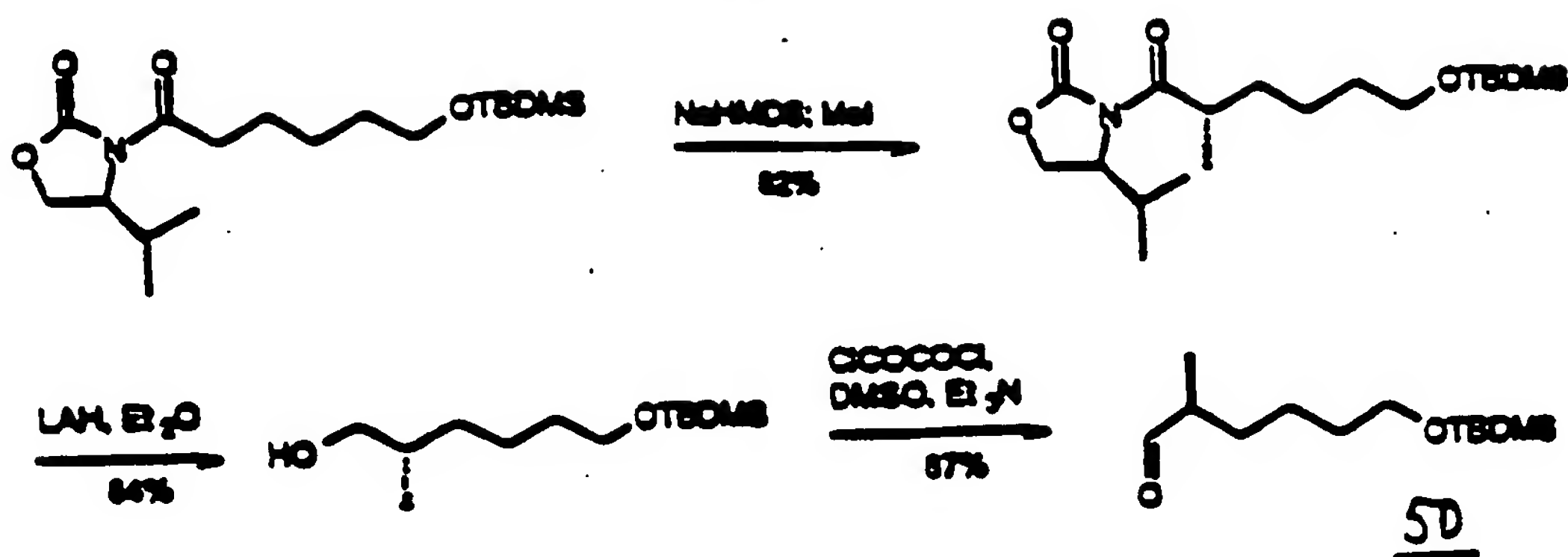


Die Herstellung erfolgt in Anlehnung zur Synthese von 6-tert.-

Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-hexanal 50 [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1998, 2, 1477].



16



### Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 3:

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle *Chem. Ber.* 1971, 104, 1387-1399 aus  $\omega$ -Caprolacton hergestellt.

**Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilyylester**  
 Eine Mischung aus 2.00 g (12.97 mmol) des Natrium-6-hydroxyhexanoats, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv) TBDMSCl und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan:DE = 4:1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilyylester, entsprechend einer Ausbeute von 85 %.

**Allgemeine Daten:**  $C_{18}H_{40}O_3Si_2$ , FG = 360.69 g/mol  
 $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

**Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure**  
 nach D.R. Morton, J.L. Thompeon, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2102-2106.  
 Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilyylester in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv)  $K_2CO_3$  in 44 ml  $H_2O$  versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M  $KHSO_4$ -Lösung auf pH 4-5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure, entsprechend einer Ausbeute von 90 %.

Allgemeine Daten:  $C_{12}H_{26}O_3Si$ , FG = 246.42 g/mol

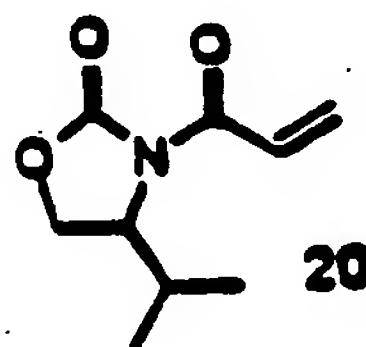
$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

### Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid

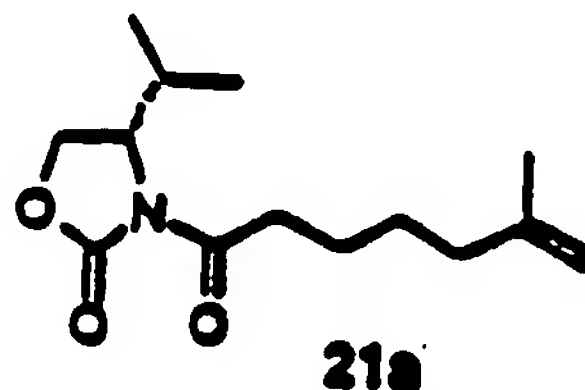
J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* 1992, 65, 2851-2853.

Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv)  $SOCl_2$  versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige  $SOCl_2$  aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt\*.

### \*(*S*)-4-Isopropyl-3-propenoyl-oxazolidin-2-on **20**



Darstellung in Anlehnung an: D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisha *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1238; A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* 1998, 78, 1185. Zu einer Lösung von 1,299 g (10.0 mmol) (*S*)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C langsam 6.88 ml einer 1.6M Lösung von *n*-BuLi in Hexan (11.0 mmol) gegeben. Man rührt die Lösung 30 min bei -78 °C, gibt tropfenweise 1.22 ml (15.0 mmol) Acrylsäurechlorid hinzu, läßt auf Raumtemperatur kommen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung. Es wird dreimal mit je 50 ml  $Et_2O$  extrahiert. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/ $Et_2O$  (10:1) erhält man 1,63 g (8.9 mmol, 89%) **20**.

**(S)-4-Isopropyl-3-(6-methylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 21a**

Darstellung in Anlehnung an:

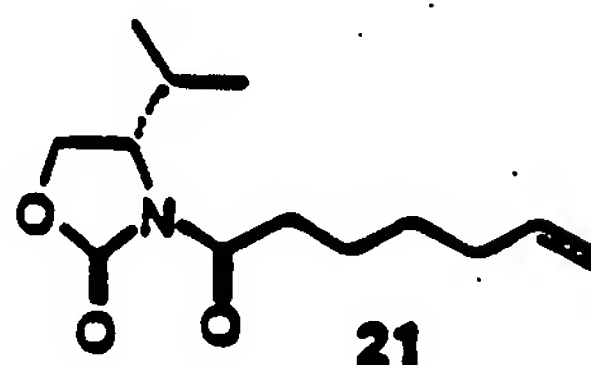
A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1185  
 47 mg (1.9 mmol) Mg-Drehspäne werden bei Raumtemperatur (bzw. unter gelegentlichem Erwärmen) in 1,5 ml absolutem THF mit 283 mg (1.9 mmol) 4-Brom-2-methyl-1-buten gerührt, bis alles Mg in Lösung gegangen ist. Diese Grignard-Lösung wird bei -30 °C mit einer Suspension von 197 mg (1.00 mmol) CuBr·Me<sub>2</sub>S in 1,5 ml absolutem THF versetzt. Man rührt 30 min bei dieser Temperatur, gibt 117 mg (0.64 mmol) **20** in 2 ml absolutem THF hinzu, rührt 16 h bei -10 °C und hydrolysiert mit 10 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung. Es wird dreimal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (15:1) erhält man 128 mg (0.51 mmol, 79%) **21a**.

**Hept-6-enoylchlorid**

Eine Lösung von 2.58 g (20.13 mmol) Hept-6-ensäure in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit 5.11 g (40.26 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid versetzt, dann 1 h bei RT und 1 h bei 40 °C gerührt. Man lässt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel bei 5 mbar ab. Man erhält 2.95 g (20.13 mmol, 100%) des Säurechlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Allgemeine Daten: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>ClO, FG = 146.62 g/mol



**(S)-3-Hept-6-enoyl-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 21**

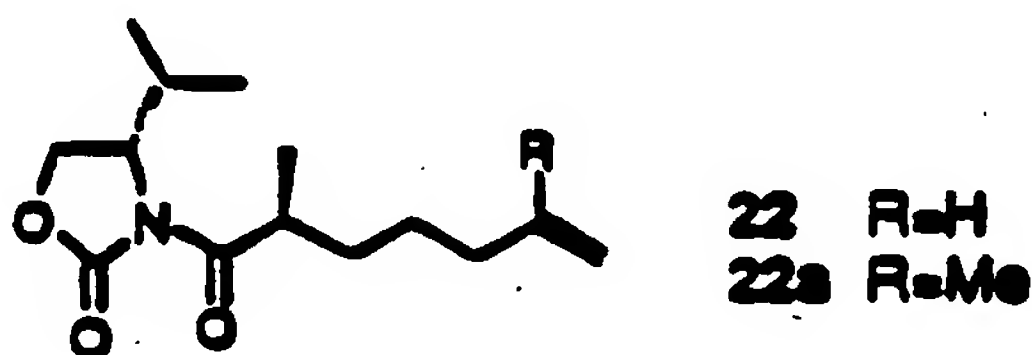
A. Gonzalez, *Synth. Comm.* 1991, 21, 1353-1360

Eine Lösung von 2.08 g (16.10 mmol, 1 eq.) (4S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml THF wird auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 11.6 ml (18.52 mmol, 1.15 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend wird bei -78 °C eine Lösung von 2.95 g (20.13 mmol, 1.25 eq.) Hept-6-enoylchlorid in 10 ml THF zugegeben. Man läßt auf RT erwärmen und gießt die Reaktionslösung auf gesättigte NaCl-Lösung. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit PE : DE = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 3.55 g (14.82 mmol, 92%) des Oxazolidinons **21** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> . FG = 239.31 g/mol

**(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2-methyl-hept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22**  
analog Darst. 25 und

**(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2,6-dimethylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22a**



D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761.

Es werden 9.02 ml (9.02 mmol, 1.15 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.88 g (7.84 mmol) Oxazolidinon **21** in 8 ml THF versetzt. Man läßt 1 h bei -78°C rühren, addiert 5.57 g (39.22 mmol, 5 equiv) MeI gelöst in 2 ml THF und läßt für 4 h bei -78°C rühren. Anschließend wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequenchet, mit Diethylether

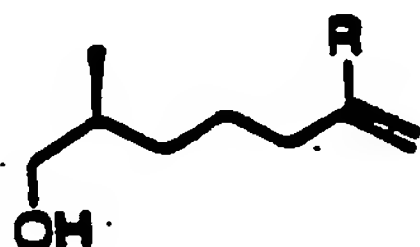


extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE : DE = 4 : 1 gereinigt. Man erhält 1.51 g (5.96 mmol, 76%) der methylierten Verbindung **22**.

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ , FG = 253.34 g/mol

Verbindung **22a** wird analog hergestellt. Aus 2.03 g (8.0 mmol) **21a** erhält man 1.56 g (5.84 mmol, 73%) **22a**.

(S)-2-Methyl-hept-6-en-1-ol **23** und  
(S)-2,6-Dimethylhept-6-en-1-ol **23a**



**23** R=H  
**23a** R=Me

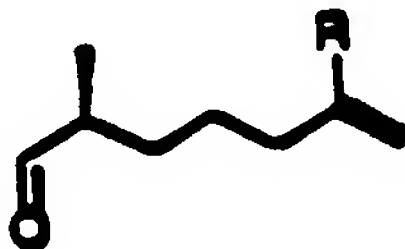
D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 108, 6757-6761

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 738 mg (2.91 mmol) der methylierten Verbindung **22** in 10 ml Diethylether werden langsam 5.83 ml (5.83 mmol, 2 eq.) einer 1 M Suspension von LAH in Diethylether zugegeben. Es wird gequenchet durch die Zugabe von 221 ml Wasser, 221 ml 15%iger wässriger NaOH-Lösung und 663 ml Wasser. Anschließend wird über Celite mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan : DE = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 299 mg (2.33 mmol, 80%) des Alkohols **23** als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$ , FG = 128.21 g/mol

Verbindung **23a** wird analog hergestellt. Aus 748 mg (2.80 mmol) **22a** erhält man 331 mg (2.32 mmol, 83%) **23a**.

(S)-2-Methyl-hept-6-enal **3** und (S)-2,6-Dimethylhept-6-enal **3a**



**3** R=H  
**3a** R=Me

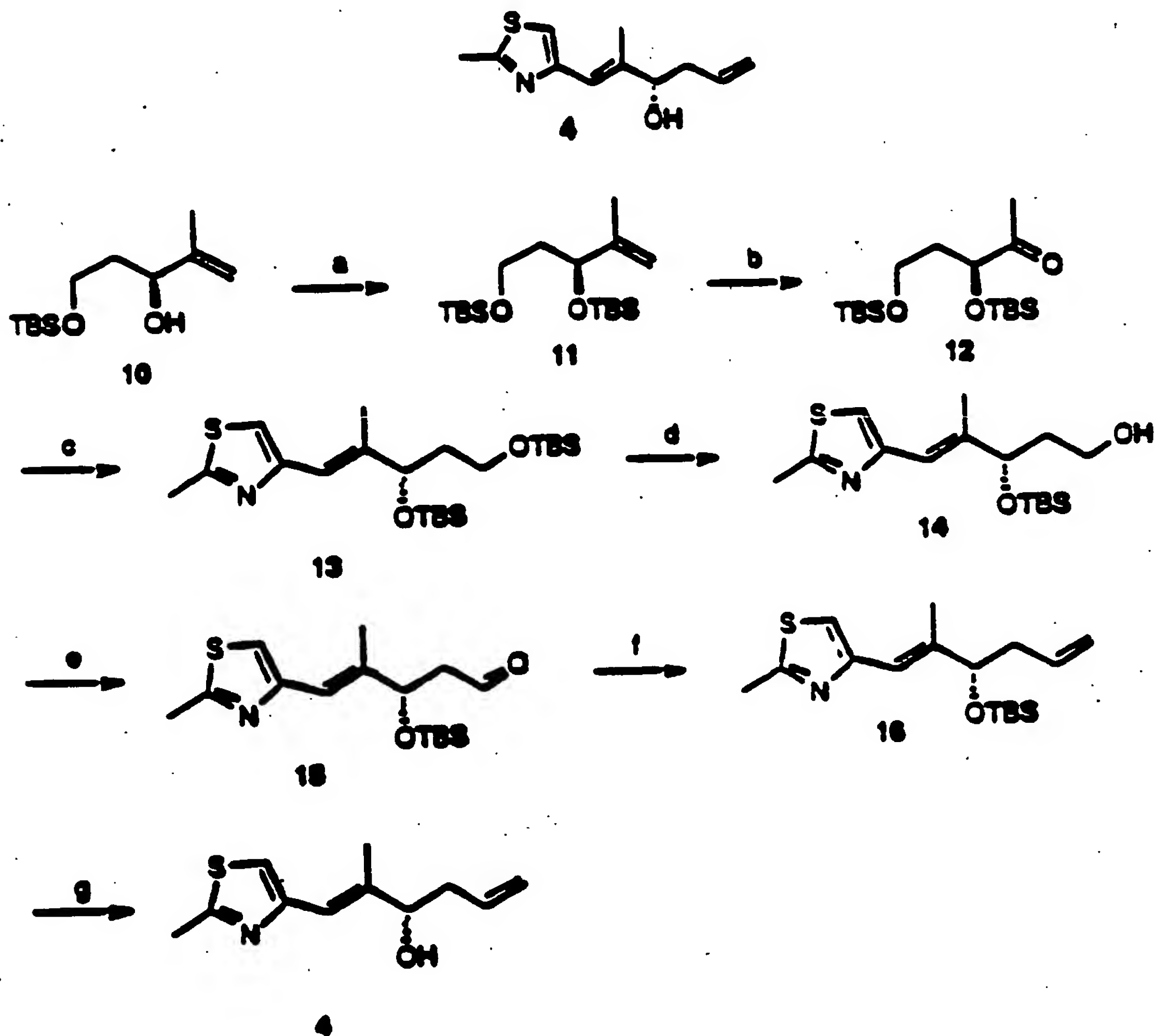
Eine Lösung von 295 mg Alkohol **23** (2.30 mmol) in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird mit 1.269 g (2.99 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) versetzt und 25 Minuten bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird ein Volumenequivalent Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$

getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan : DE = 10 : 1 gereinigt. Man erhält 224 mg (1.77 mmol, 77%) des Aldehyds als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten:  $C_{14}H_{14}O$ , FG = 126.20 g/mol

Verbindung **3a** wird analog hergestellt. Aus 284 mg (2.00 mmol) **23a** erhält man 199 mg (1.42 mmol, 71%) **3a**.

#### Herstellung von 4:



**Synthese von Segment 4:****3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal**

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols.

Allgemeine Daten:  $C_9H_{20}O_2Si$ ; FG=188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ =202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q)

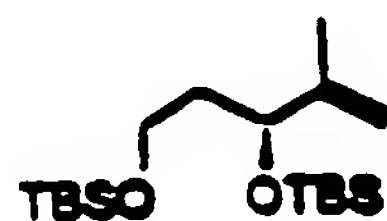
**1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 10**

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. THF unter  $N_2$  werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Reaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. THF langsam zugetropft, bis alle Mg-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 1 (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges.  $NH_4Cl$ -Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 Min. rühren. Die Mischung wird in 30 ml ges.  $NH_4Cl$ -Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges.  $NH_4Cl$ -Lsg. und ges.  $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Man trocknet über  $MgSO_4$ , engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether:Pentan = 1:6).

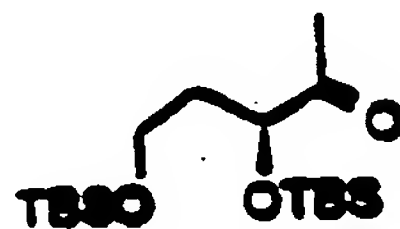
Man erhält 2.749 g 2 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten:  $C_{12}H_{26}O_2Si$ ; FG=230.43

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ =147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 38.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q)

**(S)-1,3-Di-[(tert-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten 11****11**

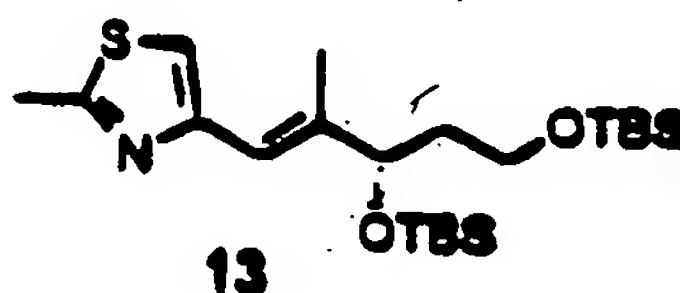
Zu einer Lösung von 1,173 g (4.83 mmol) (S)-1-[(tert-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten-3-ol **10** und 855 mg (12.58 mmol, 2.6 eq) Imidazol in 15,0 ml absolutem DMF werden 946 mg (6.28 mmol, 1.3 eq) tert-Butyldimethylchlorsilan gegeben. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 50 ml einer wässrigen 1M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und extrahiert viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (20:1) flash-chromatographiert. Alternativ zu dieser wässrigen Aufarbeitung kann die Reaktionsmischung unmittelbar chromatographiert werden. Nach beiden Aufarbeitungsvarianten erhält man 1,643 g (4.73 mmol, 98%) **11**.

**(S)-3,5-Di-[(tert-Butyldimethylsilyloxy)]-pentan-2-on 12****12**

Ozon in O<sub>2</sub> wird bei -78 °C durch eine Lösung von 1,610 g (4.67 mmol) **11** in 200 ml absolutem Dichlormethan geleitet (Trockeneis/Aceton-Kältebad). Wenn dünnschicht-chromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung **11** nicht mehr nachzuweisen ist, werden 3,89 g (14.83 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt, und das Kältebad wird entfernt. Man läßt den Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur kommen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Flash-Chromatographie des Rückstandes durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Et<sub>2</sub>O (50:1) liefert 1,135 g (3.27 mmol, 70%) **12**.

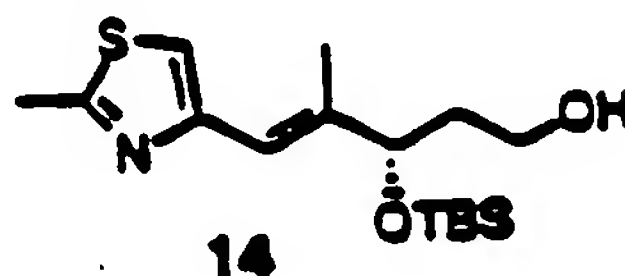
**Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat**

Die Herstellung erfolgt ausgehend vom literaturbekannten 4-Chlormethyl-2-methylthiazol analog der Vorschrift für 4-Brommethyl-2-methylthiazol. Aus 7,381 g (50 mmol) 4-Chlor-methyl-2-methylthiazol erhält man 9,971 g (40 mmol, 80%) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat.

**(S,4E)-4-[3,5-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-pent-1-enyl]-2-methylthiazol 13**

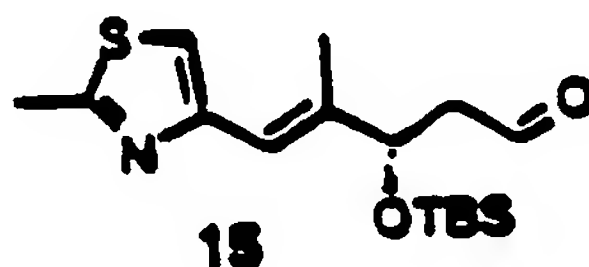
Zu einer Lösung von 1,170 g (4.70 mmol) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C 2,94 ml *n*-BuLi (1,6 m Lösung in Hexan) getropft. Man läßt 45 min bei -78 °C rühren und tropft dann langsam eine Lösung von 1,135 g (3.27 mmol) 12 in 10 ml absolutem THF zu, läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Dichlormethan (2:3) flash-chromatographiert. Man erhält 1,090 g (2.47 mmol, 75%) 13.

(S,4E)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol **14**



Eine Lösung von 442 mg (1.0 mmol) **13** in 40 ml Acetonitril wird bei -20 °C tropfenweise mit 0,45 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,045 ml Hexafluorkieselsäure (30 %) rührt man bei 0 °C, bis dünnschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung **13** nicht mehr nachzuweisen ist. Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et<sub>2</sub>O flash-chromatographiert. Man erhält 284 mg (0.87 mmol, 87%) **14**.

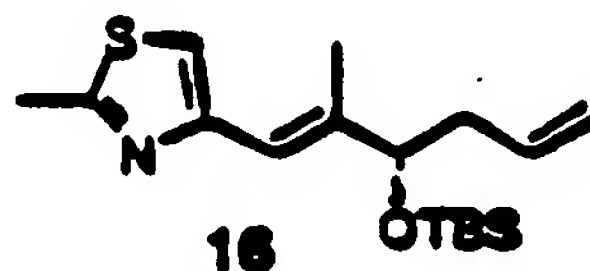
(S,4E)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enal **15**



Eine Suspension von 478 mg (1.127 mmol, 1.3 eq) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) in 5,6 ml absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit einer Lösung von 284 mg (0.87 mmol) **14** in 5,0 ml absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (4:1) flash-chromatographiert. Man erhält 222 mg (0.68 mmol, 78%) **15**.

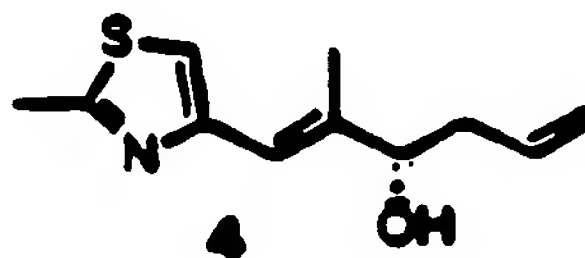


(S,4E)-4-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexa-1,5-dienyl]-2-methyl-thiazol **16**



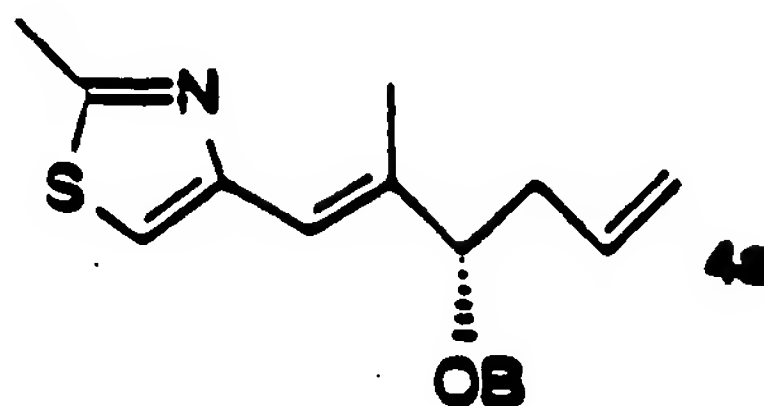
440 mg (1.06 mmol, 1.65 eq) einer Mischung äquimolarer Mengen von Natriumamid und Methyltriphenylphosphoniumbromid werden 30 min bei Raumtemperatur in 4,0 ml absolutem THF gerührt. Man fügt eine Lösung von 185 mg (0.57 mmol) **15** in 5,0 ml absolutem THF hinzu, rührt noch 20 min, versetzt mit 20 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und extrahiert viermal mit je 30 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten Etherextrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (20:1) flash-chromatographiert. Man erhält 151 mg (0.47 mmol, 83%) **16**.

2-Methyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-hexa-1,5-dien-3-ol **4**

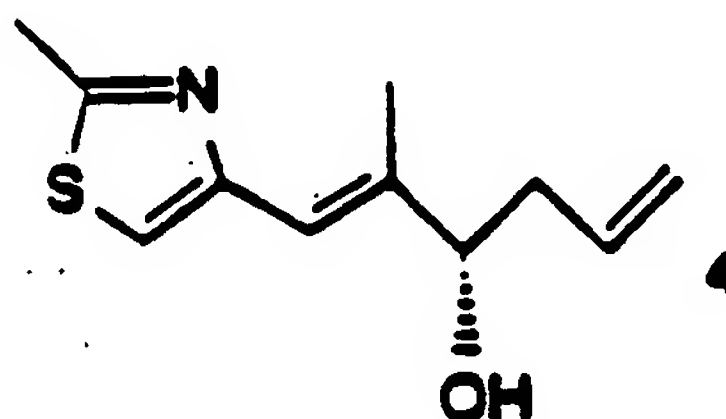


1,18 ml (1.18 mmol, 2.5 eq) einer 1M TBAF-Lösung in THF werden in 10 ml absolutem THF 20 min mit aktiviertem Molsieb 4Å bei Raumtemperatur gerührt, um restliches Wasser der TBAF-Lösung zu binden. Zu der resultierenden wasserfreien TBAF-Lösung wird bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise eine Lösung von 151 mg (0.47 mmol) **16** gegeben. Man läßt langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, wenn dünnschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung **16** nicht mehr nachzuweisen ist. Es wird dreimal mit je 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (20:1) erhält man 97 mg (0.465 mmol, 99%) **4**.

Die Darstellungen von Verbindungen der allgemeinen Formel 4a

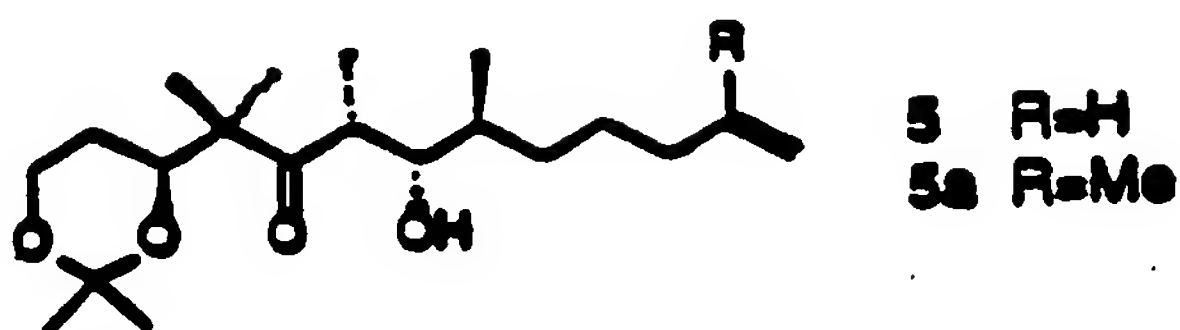


(B steht für Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe; z. B. Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen) erfolgt aus



durch Anwendung konventioneller Schutzgruppentechnik der Veretherung, siehe auch (D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477).

Darstellung von 5 und Verbindungen der allgemeinen Formel 9a  
(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undec-10-en-3-on **5** und  
(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6,10-tetramethyl-undec-10-en-3-on **5a**  
analog Schema 2.



C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirmung, J. E. Sohn, J. Lampe  
*J. Org. Chem.* 1980, 45, 1066

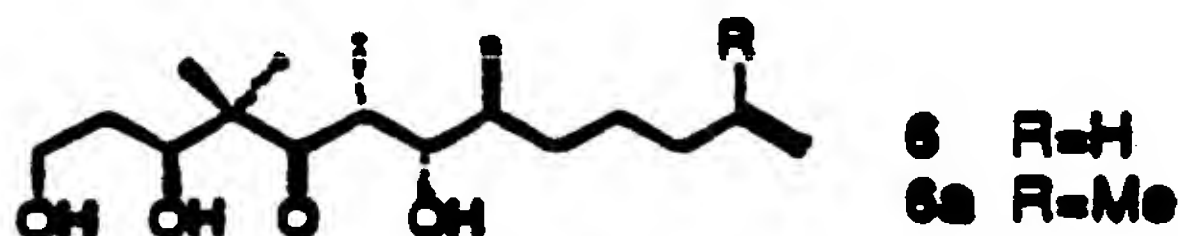
Zu einer Lösung von 153 mg (1.509 mmol, 0.98 eq.) in 1.5 ml THF werden bei 0°C  
943 Mikroliter (1.509 mmol, 0.98 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan

getropft und 30 Minuten gerührt, bevor dann auf  $-78^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt wird. Nun werden 330 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on **2**, gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend werden 194 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-Methyl-hept-8-enal **3** zugetropft und 45 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 369 mg (1.084 mmol, 70%) des Aldolprodukts **5** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ , FG = 340.50 g/mol

Verbindung **5a** wird analog hergestellt. Aus 238 mg (1.70 mmol) **3a** erhält man 386 mg (1.09 mmol, 64%) **5a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on **5**  
und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on **5a**

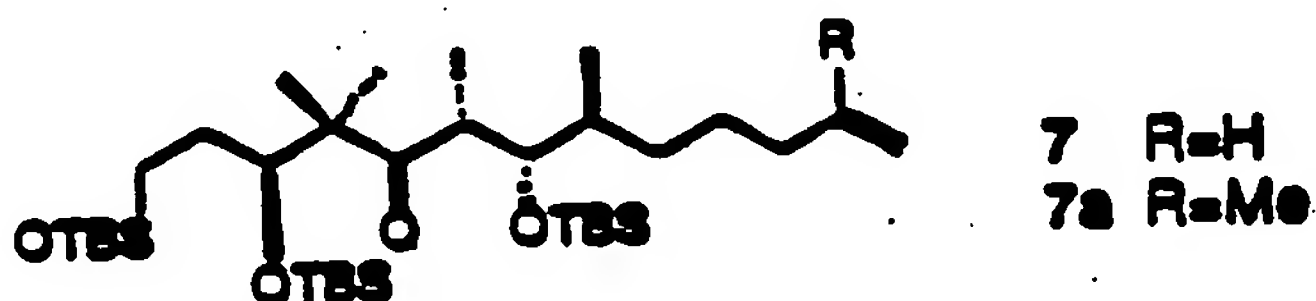


L. A. Paquette, D. R. Sauer, D. G. Cleary, M. A. Kinsella, C. M. Blackwell, L. G. Anderson *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7375-7387. Eine Lösung von 100 mg (0.294 mmol) des Aldolprodukts **5** in 14 ml MeOH wird mit 95 mg (0.378 mmol, 1.3 eq.) PPTS versetzt, 36 h bei RT gerührt und dann durch die Zugabe von 33 Tropfen gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gequenchet. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Es wird mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Diethylether gereinigt. Man erhält 78 mg (0.260 mmol, 88%) des Triols **6** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten:  $C_{17}H_{32}O_4$ , FG = 300.44 g/mol

Verbindung **6a** wird analog hergestellt. Aus 96 mg (0.270 mmol) **5a** erhält man 77 mg (0.246 mmol, 91%) **6a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on **7** und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on **7a**



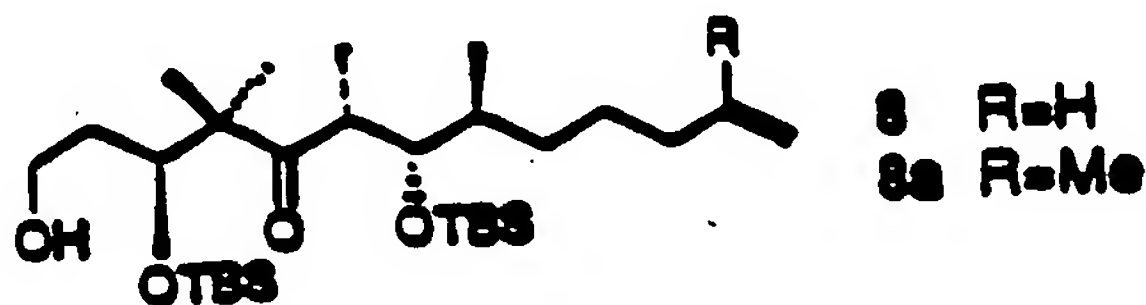
Yuanwei Chen, Pierre Vogel, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2487-2496

Zu einer auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 225 mg (0.749 mmol) des Triols **5** in 13 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden langsam 963 mg (8.99 mmol, 12 eq.) 2,6-Lutidin und 1188 mg (4.49 mmol, 6 eq.) tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Man läßt 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und 3 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  rühren und quencht mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Die wäßrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 30 : 1 gereinigt. Man erhält 462 mg (0.719 mmol, 96%) des trisilylierten Produkts **7** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten:  $C_{35}H_{74}O_4\text{Si}_3$ , FG = 643.22 g/mol

Verbindung **7a** wird analog hergestellt. Aus 204 mg (0.650 mmol) **6a** erhält man 423 mg (0.644 mmol, 99%) **7a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on **8** und (3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8,12-penta-methyl-tridec-12-en-5-on **8a**



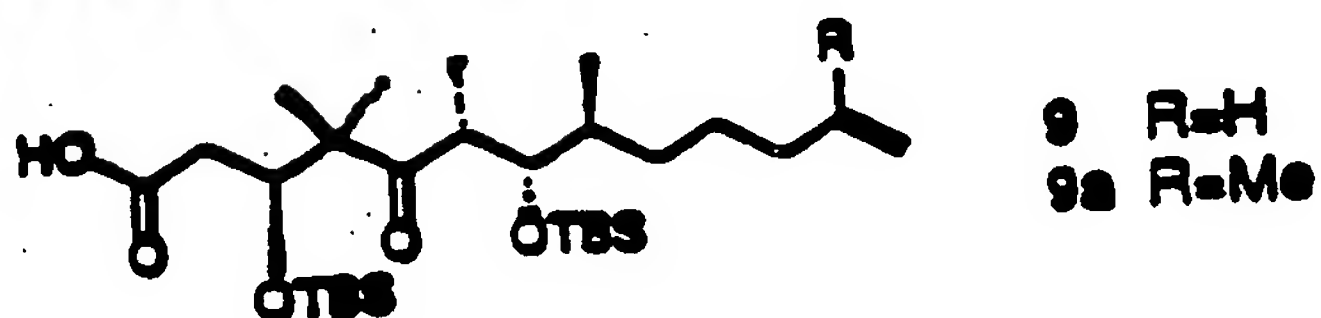
K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao

*J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7935. Eine Lösung von 156 mg (0.243 mmol) der trisilylierten Verbindung **Z** in 6.5 ml MeOH und 6.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird auf 0°C gekühlt und es werden 11 mg Camphersulfonsäure (0.0485 mmol, 0.2 eq.) addiert. Nach 5 h Rühren bei 0°C wird durch die Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenchet. Die wäßrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 105 mg (0.199 mmol, 82%) des Alkohols **8** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C<sub>29</sub>H<sub>60</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, FG = 528.96 g/mol

Verbindung **8a** wird analog hergestellt. Aus 152 mg (0.232 mmol) **Za** erhält man 101 mg (0.186 mmol, 80%) **8a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure **9** und (3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure **9a**



E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 399-402

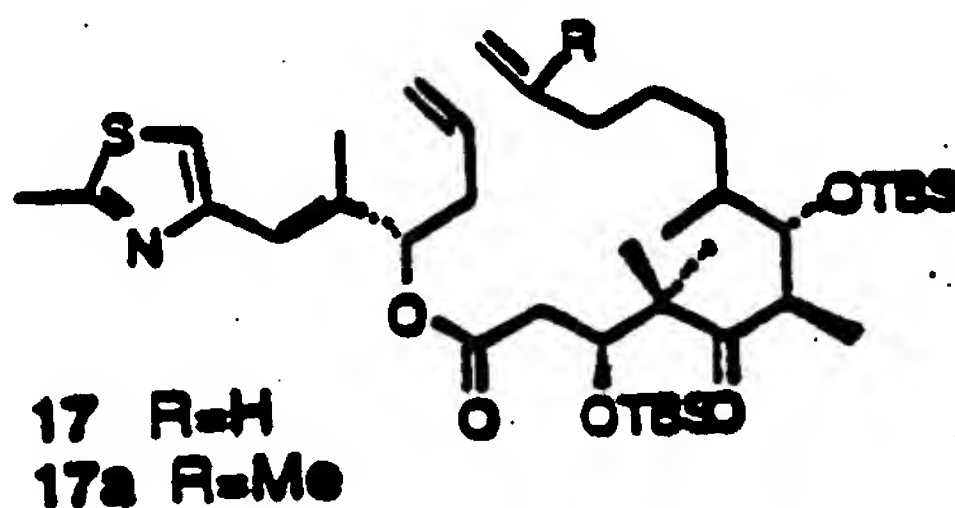
Zu einer Lösung von 303 mg (0.573 mmol) Alkohol **8** in 6 ml DMF werden bei 0°C 2371 mg (6.30 mmol, 11 eq.) PDC gelöst in 3 ml DMF zugegeben. Man läßt 36 h bei RT rühren und gießt dann in 50 ml gesättigte NaCl-Lösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der



Rückstand wird säulenchromato-graphisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 247 mg (0.455 mmol, 79%) der Säure **9** als farbloses Öl.  
Allgemeine Daten:  $C_{29}H_{58}O_5Si_2$ , FG = 542.94 g/mol, Verbindung **9a** wird analog hergestellt. Aus 320 mg (0.590 mmol) **9a** erhält man 273 mg (0.490 mmol, 83%) **9a**.

**(3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-tert-Butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1S)-1-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester 17 und**

**\* (3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-tert-Butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1S)-1-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester 17a**



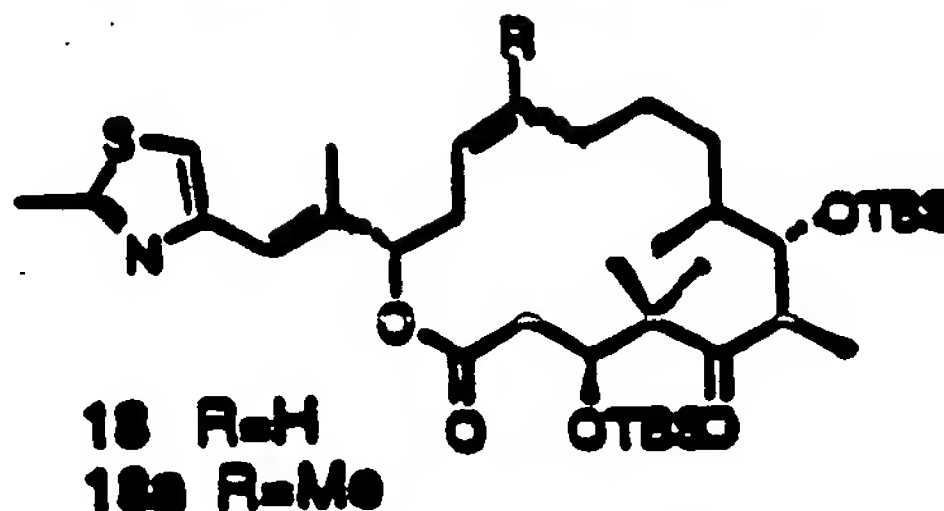
Veresterung nach B. Neises, W. Steglich *Angew. Chem.* 1978, 90, 556. Eine Lösung von 145 mg (0.268 mmol) Säure **9**, 56 mg (0.268 mmol) Alkohol **4** und 6,5 mg (0.0538 mmol, 0.2 eq) DMAP in 1,5 ml absolutem  $CH_2Cl_2$  wird bei 0 °C mit 72 mg (0.348 mmol, 1.3 eq) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man rührt 10 min bei 0 °C und 12 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/ $Et_2O$  (20:1) werden 157 mg (0.214 mmol, 80%) des Esters **17** erhalten.

\* Die Darstellung von Ester **17a** erfolgt analog. Aus 167 mg (0.30 mmol) **9a** und der äquimolaren Menge **4** erhält man 166 mg (0.222 mmol, 74%) **17a**.



(4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Di-tert-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **18** und

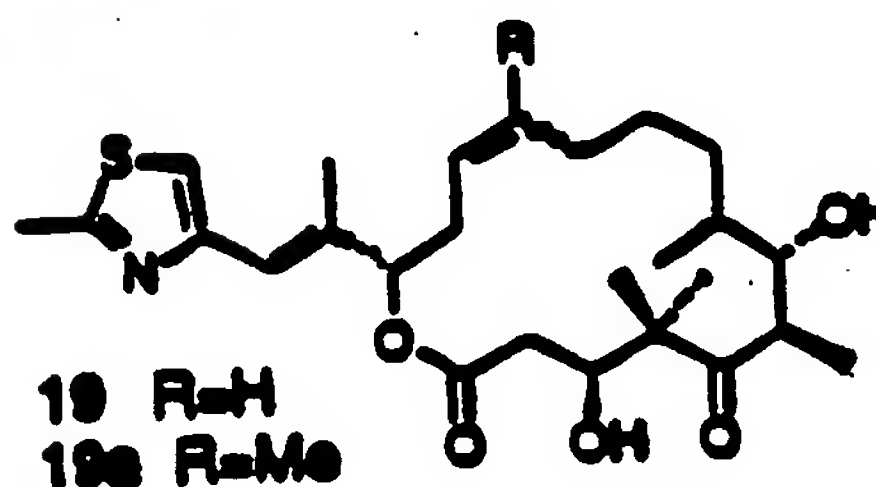
\*(4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Di-tert-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **18a**



Eine Ar-gesättigte Lösung von 49,3 mg (0.0671 mmol) des Esters **17** in 33,5 ml absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (entsprechend einer Substratkonzentration von 0.002 M) wird mit 3,3 mg (6 mol-%)  $\text{Cl}_2[\text{Ru}=\text{CHPh}](\text{PCy}_3)_2$  (Cy=Cyclohexyl) 16 h unter einer Argon-Atmosphäre gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (20:1) werden 44 mg (0.0630 mmol, 94%) der Verbindung **18** als 1:1-Gemisch mit seinem E-Isomeren erhalten.  
\* 49,0 mg (0.068 mmol, 68%) eines Gemisches aus **18a** und seinem E-Isomeren werden analog aus 74,8 mg (0.100 mmol) **17a** erhalten.

(4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **19** ("Epothillon C") und

\*(4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **19a** ("Epothillon D")

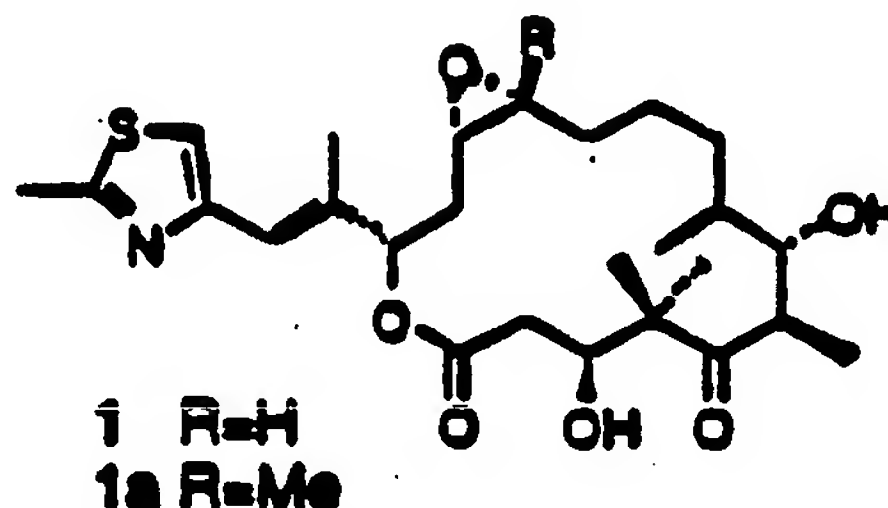


Eine Lösung von 35,3 mg (0.05 mmol) **18** (ZE-Gemisch 1:1) in 2,4 ml Acetonitril/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) wird bei 0 °C tropfenweise mit 0,27 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,027 ml

Hexafluorokieselsäure (30 %) rührt man 17 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und dreimal mit je 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit  $\text{Et}_2\text{O}$  flash-chromatographiert. Man erhält 16,5 mg (0.0325 mmol, 65%) **19** als 1:1-Z/E-Gemisch.

\* 20,7 mg (0.042 mmol, 70%) **19a** (als Z/E-Gemisch) werden analog aus 43,2 mg (0.06 mmol) **18a** erhalten.

#### Epothillon A **1** und \*Epothillon B **1a**



Eine Lösung von 14,3 mg (0.03 mmol) **19** (1:1-Z/E-Gemisch) in 2,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird bei

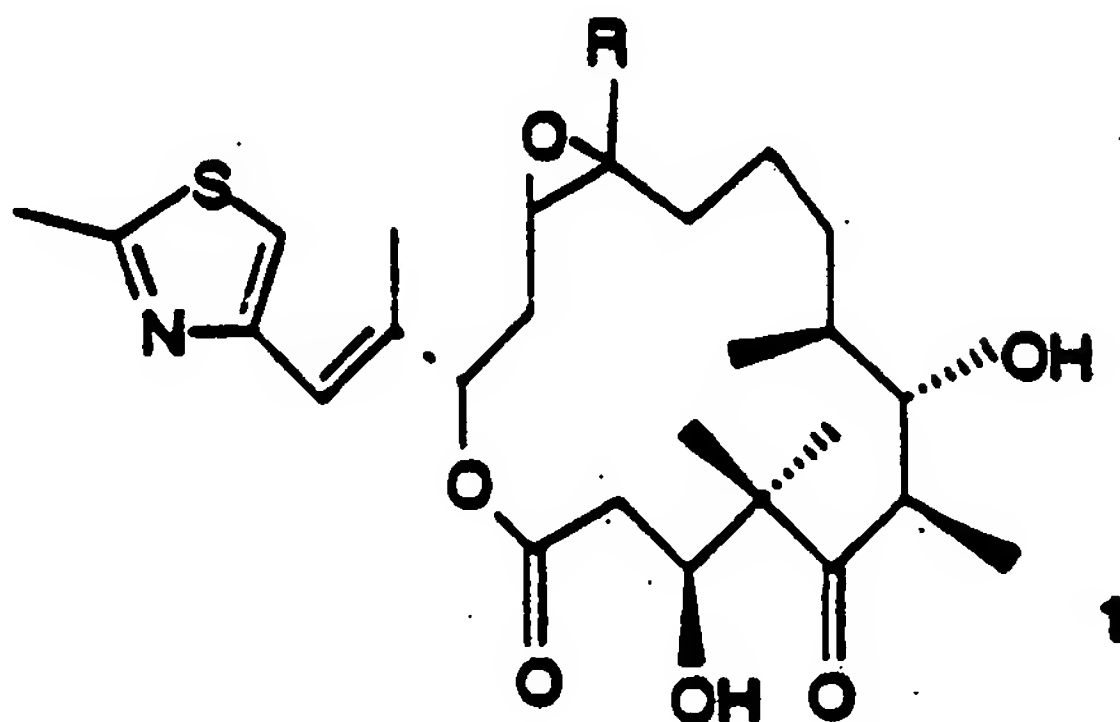
-35 °C unter Rühren tropfenweise mit 0,36 ml (0.035 mmol, 1.2 eq) einer frisch hergestellten Lösung von Dimethyldioxiran in Aceton versetzt. Man rührt 2 h bei -35 °C, versetzt dann mit 5 ml einer 10%igen wässrigen Lösung von Eisen(II)-sulfat und extrahiert dreimal mit je 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit  $\text{Et}_2\text{O}$  flash-chromatographiert. Man erhält 7,1 mg (0.0144 mmol, 48%) Epothillon A.

\* 6,2 mg (0.0123 mmol, 41%) Epothillon B werden analog aus 14,8 mg (0.03 mmol) **19a** erhalten.

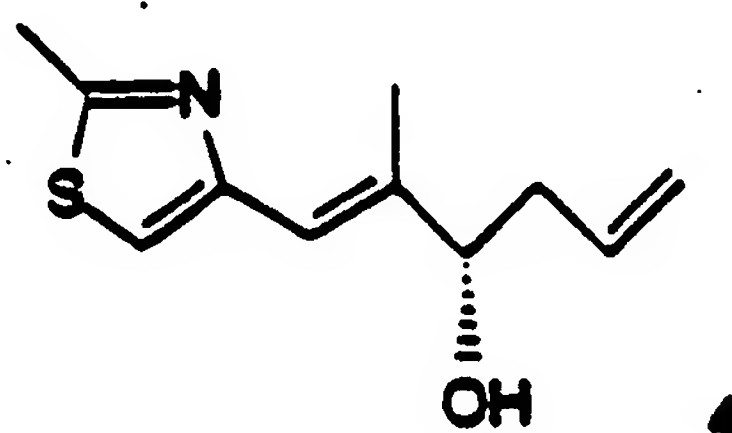
Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß der Ansprüche, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen.

## BEST AVAILABLE COPY Patentansprüche

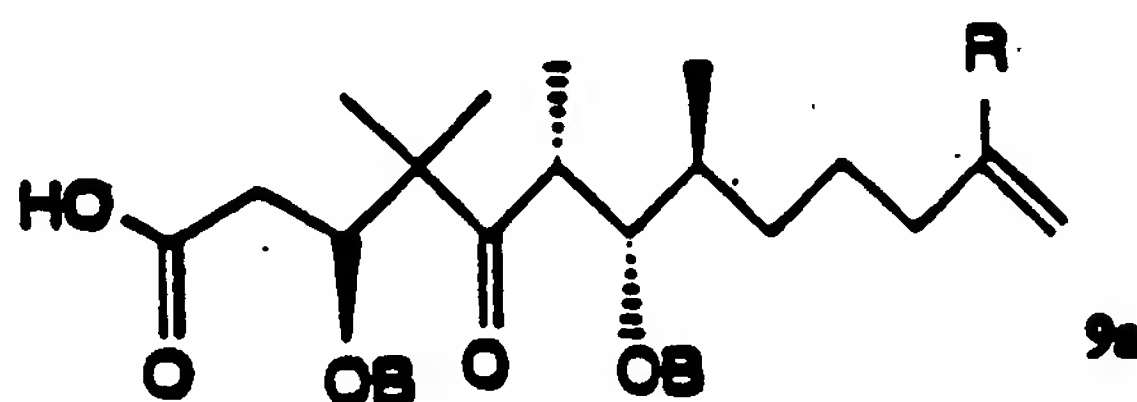
- 1.) Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



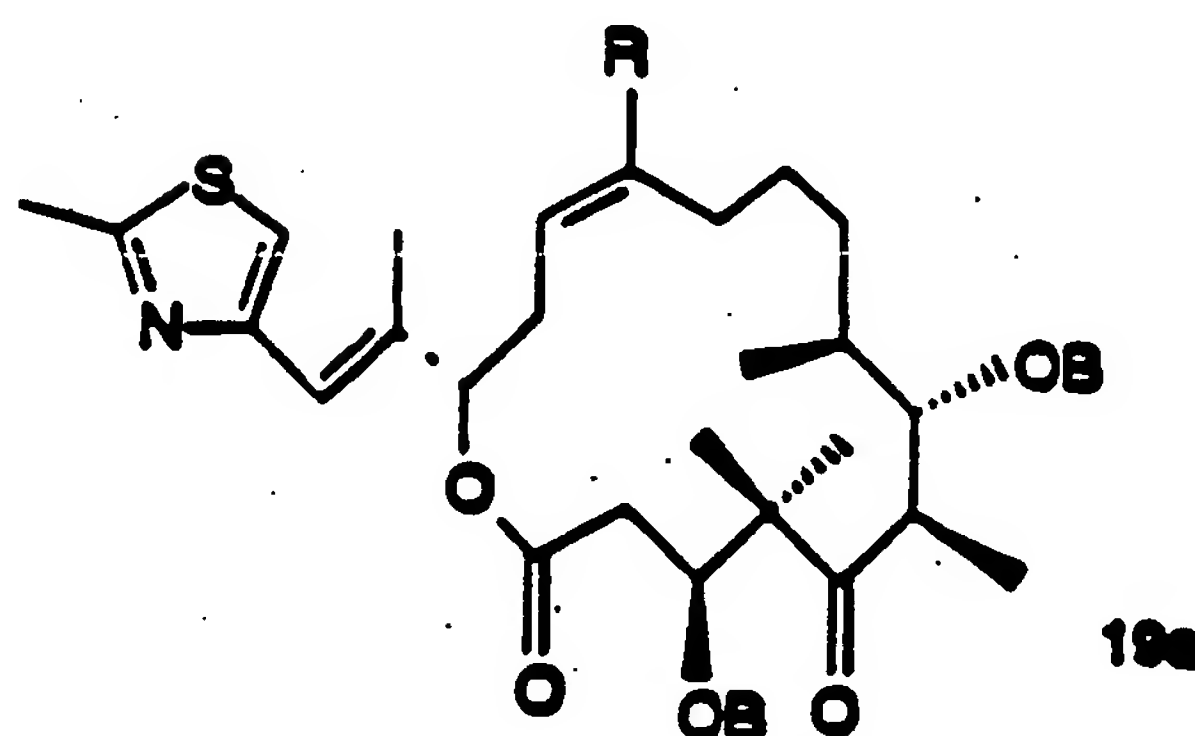
mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silyschutzgruppe(n) und  
R=Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

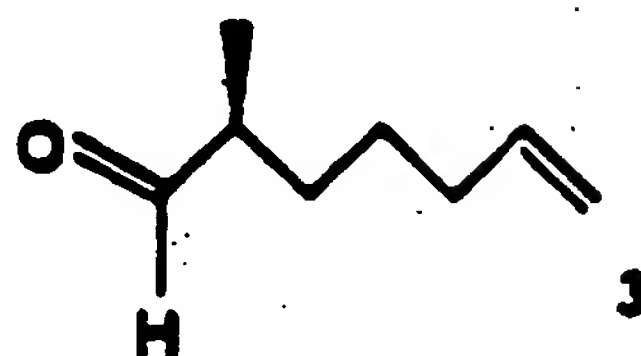
2.) Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel 19a



worin B = Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und R = Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

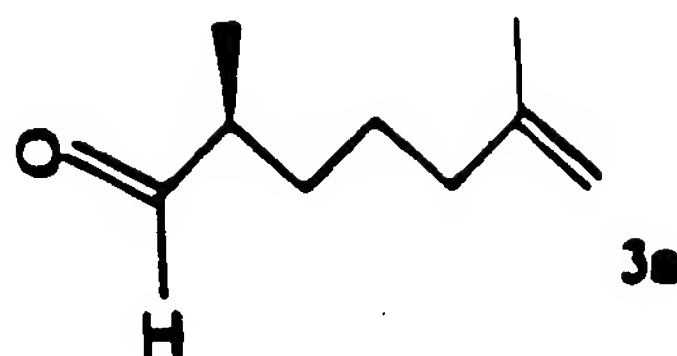
3.) 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2

4.) 2-Methyl-6-heptenal 3

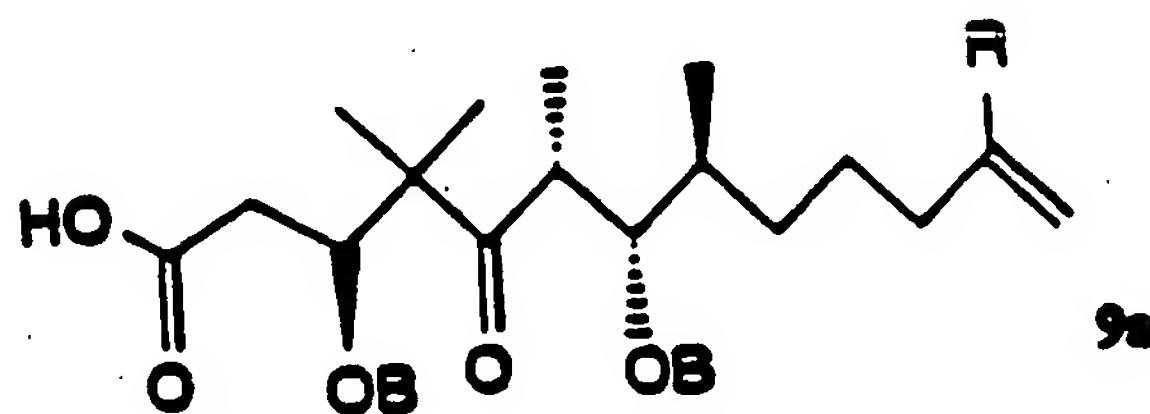


## 5.) 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a

BEST AVAILABLE COPY

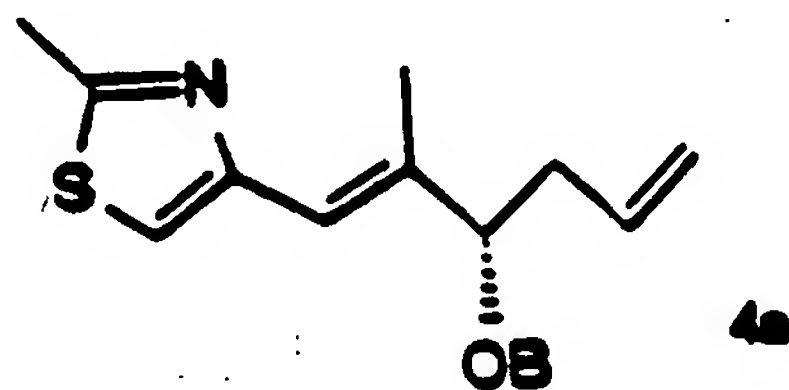


## 6.) Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und  
 R=Wasserstoff oder Methyl,  
 bedeuten,  
 und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann.

## 7.) Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



worin  
 B=Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine  
 Silylschutzgruppe bedeutet.

## 8.) (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3] dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undecan-3-on 5

## 9.) Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 8.

# BEST AVAILABLE COPY INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/DE 97/00111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D493/04 C07C47/21 C07D319/06 C07D277/24 C07C59/01

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documentation is included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category \* Cation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages Reference to claim No.

Y ACC.CHEM.RES..  
vol. 28, 1995.  
pages 446-452. XP002035670  
GRUBBS.R.H. ET AL.: "Ring-Closing  
Metathesis and Related Processes in  
Organic Synthesis"  
\* see in particular page 2450, right-hand  
column, reaction 9 and following  
discussion  
see the whole document

1

Y WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH  
:CIBA GEIGY AG (CH)) 27 May 1993  
cited in the application  
see the whole document

2.9

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of this C.

☒ Patent family members are listed in claim.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* Document defining the prior art of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*T\* Earlier document the publication of which is considered to be of particular relevance
- \*L\* Document which may serve as a priority document or which is used to establish the publication date of another document or other special feature (see paragraph)
- \*O\* Document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event
- \*P\* Document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principles or theory underlying the invention

\*X\* Document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or inventive in view of the disclosure in the document

\*Y\* Document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combinations being referred to a person skilled in the art.

\*A\* Document constituting the state of the art

Date of the latest completion of the international search

21 July 1997

Date of mailing of the international search report

02.09.97

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.O. Box 2910, Postfach 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 345-3000, Telex 31 634 400 00  
Fax (+31-70) 345-3004

Authorized officer

Stellmach, J



BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/00111

## C(Classes) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
Y	J.ANTIBIOT., vol. 49, no. 6, June 1996, pages 560-563, XP002035370 GERTH, K. ET AL.: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" see the whole document ---	2.9
Y	CANCER RES., vol. 55, 1 June 1995, BALTIMORE, pages 2325-2333, XP002035371 BOLLAG, M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with a Taxol-like Mechanism of Action" cited in the application see the whole document ---	2.9
X	J.ORG.CHEM., vol. 38, 1973, WASHINGTON, pages 2136-2143, XP002035671 MEYERS, A.I. ET AL.: * see page 2140, right-hand column, example 34 * see the whole document ---	4
Y	HELV.CHIM.ACTA., vol. 4, 1983, BASEL, pages 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN, W. ET AL.: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von Stryptomyces fimbriatus" * see page 1254, example 8 * see the whole document ---	2.7
A	CHEM.BER., vol. 100, 1967, WEINHEIM, pages 720-735, XP002035673 NERDEL, F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" see the whole document ---	4.5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 23/24, January 1997, WEINHEIM, pages 2801-2803, XP002035359 BALOG, A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * see page 2803, scheme 4, examples 19, 11, 23 * see the whole document ---	1-9

-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/DE 97/00111

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Class of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, no. 11, 1997, WASHINGTON, pages 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners" * see page 2733, connection 2Z, as well as page 2734, right-hand column, scheme 4 * see the whole document ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., vol. 38, no. 12, 1997, OXFORD, pages 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macrocyclic Ring Closure" * see page 2062, fig.1, examples C13-C19, as well as page 2063, scheme IV * see the whole document ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 36, no. 1/2, 1997, WEINHEIM, pages 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * see page 166, examples 6, 10 as well as page 167, examples 6,10,11 * see the whole document ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., December 1996, WEINHEIM, pages 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1-)-Streptenol B, C and D" see the whole document ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Synthesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereochemical Relationships" see the whole document ---	1-9

-/--

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/00111

## C. CITED DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Number of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
P.Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 8000-8001, XP002035362 BERTINATO, P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" see the whole document ---	1-9
P.Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 20, November 1996, WEINHEIM, pages 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU, K.C. ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Metathesis" * see page 2400, examples 6,8 as well as scheme 3 * see the whole document ---	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLE GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29 May 1997 see the whole document -----	1-9

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/DE 97/00111

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138042 A	27-05-93
		AU 2943792 A	15-06-93
.....	.....	.....	.....
WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97
.....	.....	.....	.....

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

PCT/DE 97/00111

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSOBJEKTES**

IPK 6 C07D493/04 C07C47/21 C07D319/06 C07D277/24 C07C59/01

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RESEARCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssymbol und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber noch nicht zum Mindestprüfung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche benutzte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	ACC.CHEM.RES., Bd. 28, 1995, Seiten 446-452, XP002035670 GRUBBS, R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * siehe insbesondere Seite 2450, rechte Spalte, Reaktion 9 und folgende Diskussion * siehe das ganze Dokument ---	1
Y	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ; CIBA GEIGY AG (CH)) 27. Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2,9

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu

☒ Jede Art von Patentansprüchen

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \* A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bekannt angesehen ist
- \* T\* Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \* L\* Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zu rechtfertigen zu können, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen als Recherchierten veröffentlichten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie spezifiziert)
- \* O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \* P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \* T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht beibehört, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \* X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \* Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \* A\* Veröffentlichung, die möglich darüber Patentansprüche ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juli 1997

Abgeschlossen des internationalen Recherchebereichs

02.08.97

Name und Postanschrift der internationalen Rechercheinrichtung  
Europäisches Patentamt, P.O. Box 2915 München 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2000, Telex 31 631 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-2010

Erfindungsgegenstand

Stellmach, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Abstract bestehenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	J.ANTIBIOT., Bd. 49, Nr. 6, Juni 1996, Seiten 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL.: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" siehe das ganze Dokument ---	2.9
Y	CANCER RES., Bd. 55, 1.Juni 1995, BALTIMORE, Seiten 2325-2333, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epoththilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2.9
X	J.ORG.CHEM., Bd. 38, 1973, WASHINGTON, Seiten 2136-2143, XP002035671 MEYERS,A.I. ET AL.: " siehe Seite 2140, rechte Spalte, Beisp. 34 " siehe das ganze Dokument ---	4
Y	HELV.CHEM.ACTA., Bd. 4, 1983, BASEL, Seiten 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von Stryptomycetes fimbriatus" " siehe Seite 1254, Beispiel 8 " siehe das ganze Dokument ---	2.7
A	CHEM.BER., Bd. 100, 1967, WEINHEIM, Seiten 720-735, XP002035673 NERDEL,F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" siehe das ganze Dokument ---	4.5
P.X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 23/24, Januar 1997, WEINHEIM, Seiten 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" " siehe Seite 2803, Schema 4, Beispiele 19.11.23 " siehe das ganze Dokument ---	1-9

-/--

BEST AVAILABLE COPY



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

INTERN. JAH. ANZEIGER  
PCT/DE 97/00111

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in diesem Internationalen Teil	Int. Anzeiger Nr.
P.X	J.AM.CHEM.SOC., Bd. 119, Nr. 11, 1997, WASHINGTON, Seiten 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners" * siehe Seite 2733, Verbindung 22, sowie Seite 2734, rechte Spalte, Schema 4 * siehe das ganze Dokument ---	1.2.9
P.X	TETRAHEDRON LETT., Bd. 38, Nr. 12, 1997, OXFORD, Seiten 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macrocyclic Ring Closure" * siehe Seite 2062, Fig. 1, Beisp. C13-C19 sowie Seite 2063, Schema IV * siehe das ganze Dokument ---	1.3.7
P.X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 36, Nr. 1/2, 1997, WEINHEIM, Seiten 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * siehe Seite 166, Beisp. 6, 10 sowie Seite 167, Beisp. 6,10,11 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
P.Y	LIEBIGS ANN.CHEM., Dezember 1996, WEINHEIM, Seiten 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1-)-Streptenol B, C and D" siehe das ganze Dokument ---	8
P.Y	J.ORG.CHEM., Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereochemical Relationships" siehe das ganze Dokument ---	1-9

-/--

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/DE 97/00111

C(Formung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bibl. Anspruch Nr.
P.Y	J.ORG.CHEM., Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 8000-8001, XP002035362 BERTINATO, P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" siehe das ganze Dokument ---	1-9
P.Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 20, November 1996, WEINHEIM, Seiten 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU, K.C. ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Metathesis" * siehe Seite 2400, Beisp. 6, 8 sowie Schema 3 * siehe das ganze Dokument. ---	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLE GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29.Mai 1997 siehe das ganze Dokument -----	1-9

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der neuen Priorität genügen

INTERNATIONALE ANMELDUNG

PCT/DE 97/00111

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Nummer(n) der Patentdokumente	Datum der Veröffentlichung
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138042 A	27-05-93
.....	.....	AU 2943792 A	15-06-93
WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97
.....	.....	.....	.....

BEST AVAILABLE COPY

## BEST AVAILABLE COPY

- 1/1 WPIL - (C) Derwent Info. 1998- Image  
 AN - 98-193227 [17]  
 XR - 97-491318  
 XA - C98-061819  
 TI - Production of epothilone compounds with taxol-like activity - by total synthesis from new thiazolyl-hydroxy-alkyl-diene and protected dihydroxy-oxo-tridecenoic acid intermediates  
 DC - B02 B03  
 PA - (SCHD) SCHERING AG  
 (NOVS) NOVARTIS AG  
 IN - BAUER A; BOHM O M; CORDES M; LIMBERG A; SCHINZER D; BOEHM O M  
 NP - 4  
 NC - 071  
 PN - WO9808849 A1 980305 DW9817 C07D-493/04 Ger 048pp  
 N:AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DK EE ES FI GB GE HU IL IS JP  
 KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU  
 SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN R:AT BE CH DE DK EA ES FI FR  
 GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG  
 DE19846361 A1 980430 DW9823 C07C-069/738 012pp  
 DE19846362 A1 980430 DW9823 C07D-493/04 014pp  
 AU9721493 A 980319 DW9831 C07D-493/04 000pp  
 DS - AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE  
 SZ UG  
 DN - AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DK EE ES FI GB GE HU IL IS JP  
 KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU  
 SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN  
 PR - 98DE-1045362 981028; 98DE-1036343 980830; 98DE-1045361 981028  
 AP - 97WO-D00111 970115; 98DE-1045361 981028; [Add to DE19836343]  
 98DE-1045362 981028; 97AU-021493 970115; [Based on WO9808849]  
 IC - C07C-047/21; C07C-049/203; C07C-059/01; C07C-059/215; C07C-069/716  
 ; C07C-069/738; C07D-283/24; C07D-277/24; C07D-309/08; C07D-309/12  
 ; C07D-319/08; C07D-417/08; C07D-493/04; C07F-007/18 C07C-047/21  
 ; C07C-049/203; C07C-059/01; C07C-059/215; C07C-069/716; C07C-069/738  
 ; C07D-283/24; C07D-277/24; C07D-309/08; C07D-309/12; C07D-319/08  
 ; C07D-417/08; C07D-493/04; C07F-007/18  
 AB - WO9808849 Production of epothilone A and B of formula (I) comprises esterification of a thiazolyl-hydroxyalkyldiene (II) with a protected 3,7-dihydroxy-6-oxo-tridecenoic acid (III) and conversion of the resulting ester into (I) by the following sequence of reactions: (a) ring closure involving olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst; (b) optional deprotection of protected hydroxy groups; (c) epoxidation and (d) deprotection of protected hydroxy groups as required. R = H (epothilone A) or Me (epothilone B); B = benzyt; tetrahydropyranyt; or silyl protecting group.  
 Also claimed are starting materials (II) and (III) and deoxy-epothilone intermediates (IV) (obtained from step (a) and optionally (b)); B1 = H; benzyt; p-methoxybenzyt; tetrahydropyranyt; or silyl protecting group.  
 Further claimed are 2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-methyl-penta-  
 n-3-one (V); 2-methyl-6-heptenal (VI), 2,6-dimethyl-6-heptenal (VII)  
 and (4E,6E)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-6-hydroxy-2,4,6-trimeth

yl-undecan-3-one (sic) (DDHTU); used for the preparation of (III); as well as protected thiazolyl-hydroxyalkyldienes (VIII) used for the preparation of (II): B2 = benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Note - The final claim appears to cover stereoisomers of all the above compounds except (DDHTU) and (VIII) sic; the phrasing of the claims is ambiguous.

(I) are known from DE 4138042.

USE - (I) have taxol-like activity and are of potential use in cancer therapy.

(Dwg. 0/0)

MC - 805-8015 806-A02 807-A02 807-A03 807-F01 B10-C040 B14-H01

UP - 9817

UE - 9831

Search statement 4

?

BEST AVAILABLE COPY

7/PN DE19636343;..LI MAX

BEST AVAILABLE COPY

SS 4: Results 1

1/1 WPIL - (C) Derwent Info. 1998

AN - 97-491318 [46]

XR - 98-193227

XA - C97-156808

TI - New (di:methyl)-dioxanyl-methyl-pentanone and related compounds - useful as intermediates for epothilone A and B with taxol-like properties.

DC - 803 808

PA - (SCHD) SCHERING AG

IN - BOEHM O M; LIMBERG A; SCHINZER D

NP - 1

NC - 001

PN - DE19636343 C1 971023 DW9746 C07F-007/18 014pp

PR - 96DE-1036343 960830

AP - 96DE-1036343 960830

IC - C07D-263/20; C07D-277/24; C07D-319/08; C07D-493/04; C07F-007/02; C07F-007/18

AB - DE19636343 The compounds below and their stereoisomers are new. a) 2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one (3); b) 6-(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-methyl-hexanal (4); c) (3,4E)-3-benzoyloxy-1-(tert-butylidimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-ethylthiazol-4-yl)-pent-4-ene (8); d) (4S,6S)-10-(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-one (80); and e) (3S,6R,7S,8S)-7-benzoyloxy-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-12-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecanoic acid (87).

USE - The compounds are intermediates in the total synthesis of epothilone A and B (known from DE 4138042 and European Chemical Chronicle, vol. 1, No. 1, pp 7-10). Epothilone A and B have medicinal properties similar to taxol.

ADVANTAGE - The intermediates enable epothilone A and B to be produced simply and also provide potential for structural variations giving rise to analogues which are more active or which have fewer side effects.

(Dwg. 0/0)

MC - 805-801B 907-A04

UP - 9746

Search statement 5

?



BQ

## Note – WO 98/08849

No EP Filings.  
fank Hoffman/  
james Grant/3727  
fh24

5.X.98

File 351:DERWENT WPI 1963-1998/UD=9839;UP=9836;UM=9834

(c)1998 Derwent Info Ltd

\*File 351: Effective October 1, DialUnit rates adjusted for unrounding.  
See HELP NEWS 351 for details.

### Set Items Description

?e pn=WO 9808849

BEST AVAILABLE COPY

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=WO 9808847
E2	1	PN=WO 9808848
E3	1	*PN=WO 9808849
E4	1	PN=WO 9808850
E5	1	PN=WO 9808851
E6	1	PN=WO 9808852
E7	1	PN=WO 9808853
E8	1	PN=WO 9808854
E9	1	PN=WO 9808855
E10	1	PN=WO 9808856
E11	1	PN=WO 9808857
E12	1	PN=WO 9808858

Enter P or PAGE for more

?se3

S1 1 PN="WO 9808849"

?t s1/19/1

1/19/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011776317 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 98-193227/199817

Related WPI Acc No: 97-491318

XRAM Acc No: C98-061819

**Production of epothilone compounds with taxol-like activity - by total  
synthesis from new thiazolyl-hydroxy-alkyl-diene and protected  
dihydroxy-oxo-tridecanoic acid intermediates**

Patent Assignee: SCHERING AG (SCHD ); NOVARTIS AG (NOVS )

Inventor: BAUER A; BOHM O M; CORDES M; LIMBERG A; SCHINZER D; BOEHM O M

Number of Countries: 071 Number of Patents: 004

### Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9808849	A1	19980305	WO 97DE111	A	19970115	C07D-493/04	199817 B
DE 19645361	A1	19980430	DE 1045361	A	19961028	C07C-069/738	199823
DE 19645362	A1	19980430	DE 1045362	A	19961028	C07D-493/04	199823
AU 9721493	A	19980319	AU 9721493	A	19970115	C07D-493/04	199831

Priority Applications (No Type Date): DE 1045362 A 19961028; DE 1036343 A  
19960830; DE 1045361 A 19961028

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9808849 A1 G 48

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DK  
EE ES FI GB GE HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN  
MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE  
LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG

DE 19645361 A1 12 Add to

DE 19636343

DE 19645362 A1 14

AU 9721493 A Based on

WO 9808849

Abstract (Basic): WO 9808849 A

**BEST AVAILABLE COPY**

Production of epothilone A and B of formula (I) comprises esterification of a thiazolyl-hydroxyalkyldiene (II) with a protected 3,7-dihydroxy-5-oxo-tridecenoic acid (III) and conversion of the resulting ester into (I) by the following sequence of reactions: (a) ring closure involving olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst; (b) optional deprotection of protected hydroxy groups, (c) epoxidation and (d) deprotection of protected hydroxy groups as required. R = H (epothilone A) or Me (epothilone B); B = benzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Also claimed are starting materials (II) and (III) and desoxy-epothilone intermediates (IV) (obtained from step (a) and optionally (b)): B1 = H; benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Further claimed are 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one (V); 2-methyl-6-heptenal (VI), 2,6-dimethyl-6-heptenal (VII) and (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undecan-3-one (sic) (DDHTU); used for the preparation of (III); as well as protected thiazolyl-hydroxyalkyldienes (VIII) used for the preparation of (II): B2 = benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Note - The final claim appears to cover stereoisomers of all the above compounds except (DDHTU) and (VIII) [sic; the phrasing of the claims is ambiguous].

(I) are known from DE 4138042.

USE - (I) have taxol-like activity and are of potential use in cancer therapy.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; COMPOUND; TAXOL; ACTIVE; TOTAL; SYNTHESIS; NEW; THIAZOLYL; HYDROXY; ALKYL; DIENE; PROTECT; DI; HYDROXY; OXO; ACID; INTERMEDIATE

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Main): C07C-069/738; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07C-047/21; C07C-049/203;

C07C-059/01; C07C-059/215; C07C-069/716; C07D-263/24; C07D-277/24;

C07D-309/06; C07D-309/12; C07D-319/06; C07D-417/06; C07F-007/18

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B05-B01B; B06-A02; B07-A02; B07-A03; B07-F01;

B10-C04D; B14-H01

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* A544 A910 A940 A970 B515 C017 C100 C710 C720 M411 M730 M903 Q421

\*02\* D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H422 H7 H721 H8 J5 J522

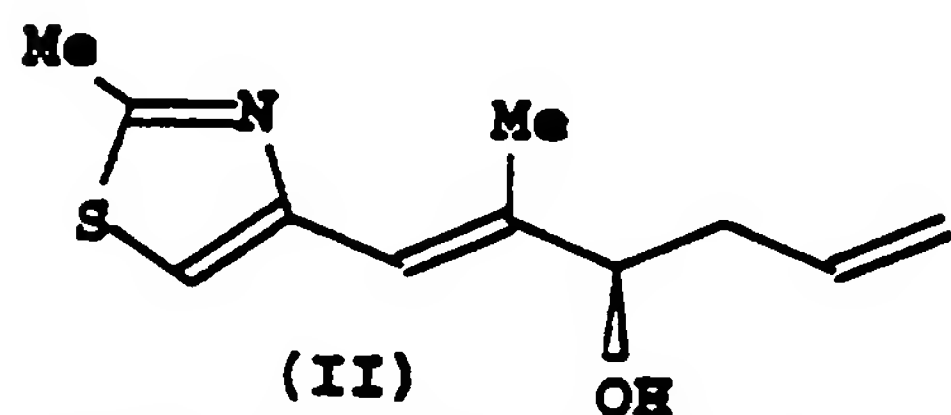
L9 L942 M1 M126 M133 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331 M342 M412

M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903 M904 N209 N213 N241 N242 N262  
N282 N305 N306 N309 N313 N341 N342 N362 N441 N480 N511 N512 P633  
9817-35801-P 40014

\*03\* B614 B711 B712 B720 B743 B744 B831 B832 F012 F013 F014 F015 F016  
F017 F019 F123 F130 F199 F710 G010 G013 G019 G100 H401 H402 H421  
H422 H521 H522 H541 H542 H7 H721 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M129 M133  
M141 M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223  
M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250 M272 M281 M282 M283 M311  
M313 M321 M322 M331 M342 M373 M391 M392 M411 M413 M510 M522 M523  
M530 M531 M532 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35802-N 40014 00561  
\*04\* B414 B514 B614 B711 B712 B720 B743 B744 B831 B832 F012 F013 F014  
F019 F123 F199 G010 G019 G100 H521 H522 H581 H582 H7 H721 J0 J011 J1  
J171 J5 J581 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223  
M224 M225 M226 M231 M232 M233 M250 M280 M283 M311 M315 M316 M321  
M322 M333 M342 M343 M373 M381 M391 M392 M411 M413 M414 M510 M520  
M521 M522 M530 M531 M532 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35805-N 40014  
00561  
\*05\* B614 B711 B720 B743 B831 F012 F013 F014 F019 F123 F710 G010 G013  
G100 H401 H481 H521 H541 H581 H7 H722 M210 M211 M212 M213 M214 M215  
M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250  
M272 M281 M283 M311 M315 M321 M333 M342 M373 M391 M392 M411 M413  
M510 M521 M522 M530 M531 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35806-N 40014  
00561  
\*06\* F012 F014 F017 F163 H401 H481 J5 J581 M210 M211 M212 M240 M262 M281  
M282 M313 M316 M321 M331 M333 M340 M342 M372 M381 M391 M413 M510  
M521 M530 M540 M710 M903 M904 9817-35803-N 40014 00561 00262  
\*07\* H7 H721 J4 J471 M220 M221 M222 M232 M262 M281 M320 M416 M710 M800  
M903 M904 9817-35804-N 40014 00561 00262

Ring Index Numbers: ; 40014; 00561; 00262

Generic Compound Numbers: 9817-35801-P; 9817-35802-N; 9817-35805-N;  
9817-35806-N; 9817-35803-N; 9817-35804-N



(INSERT IMAGE BMP "W0B3B13D.bmp")

?save temp

Temp SearchSave "TD335" stored

?b 345;exs

05oct98 13:28:07 User301264 Session D786.2

File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat. 1998/UD=9839

(c) 1998 European Patent Office

\*File 345: The EPO is working to correct some garbled Japanese titles.

Set Items Description

-----

Executing TD335

>>>SET HILIGHT: use ON, OFF, or 1-5 characters

S1 1 PN="WO 9808849"

?t s1/3/1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**